

Aus dem Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. E. Zerbst

DIE EXPERIMENTELLE LÄSION DES
NUCLEUS INFRASOLITARIUS AN DER KATZE:
EIN BEITRAG ZUM VERSTÄNDNIS DER
RHYTHMOGENESE DER ATMUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harald Lazar
aus Berlin

~~1982~~

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0023

Aus dem Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. E. Zerbst

DIE EXPERIMENTELLE LÄSION DES NUCLEUS INFRASOLITARIUS AN DER KATZE:
EIN BEITRAG ZUM VERSTÄNDNIS DER RHYTHMOGENESE DER ATMUNG

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Harald Lazar
aus Berlin
1982

Referent: Prof. Dr. med. H.P. Koepchen

Korreferenten: Prof. Dr. med. St. Kubicki

Prof. Dr. med. S. Blümcke

Prof. Dr. med. H. Huckauf

Prof. Dr. med. P. Gaehtgens

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 16. April 1985

Als Dank meinen lieben Eltern gewidmet,
die mich mit viel Liebe und Geduld
auf den richtigen Weg brachten.

	Seite
1.0. EINLEITUNG	9
1.1.0. <u>Die physiologische Problematik des Verständnisses der Atmungsrythmogenese</u>	9
1.2.0. <u>Strukturelle und funktionelle Eingrenzung einer respiratorischen Neuronenpopulation ventrolateral vom Tractus solitarius</u>	29
1.2.1. Eingrenzung im Läsionsexperiment	29
1.2.2. Eingrenzung im Ableitexperiment	34
1.3.0. <u>Die neuronalen Verbindungen des Nucleus infrasolitarius</u>	38
1.3.1. Die efferenten Projektionen	38
1.3.2. Die afferenten Erregungszuflüsse	44
1.3.2.1. <i>Vagale Lungendehnungsafferenzen</i>	46
1.3.2.2. <i>Afferenzen ohne funktionelle Zuordnung</i>	47
1.3.2.3. <i>Afferenzen mit funktioneller Zuordnung</i>	47
1.3.2.3.1. Pressorezeptorische Afferenzen	47
1.3.2.3.2. Chemorezeptorische Afferenzen	48
1.4.0. <u>Die Kritik des N.i.s. als rhythmogenes Substrat</u>	48
1.4.1. Die Diskussion der R_{β} -Hemmungshypothese	49
1.5.0. <u>Festlegung der eigenen Fragestellung</u>	55
2.0. METHODIK	56
2.1.0. <u>Die experimentellen Methoden</u>	56
2.1.1. Die Ableitmethode	56
2.1.2. Die Reizmethode	56
2.1.3. Die Ausschalt- bzw. Decerebrierungs- oder Isolierungsmethode	56
2.1.3.1. <i>Die lokalisierten Funktionsstörungen</i>	57
2.1.3.2. <i>Die generalisierten Funktionsstörungen</i>	57
2.1.4. Die Meerrettich-Peroxidase-Färbung	57
2.2.0. <u>Methodische Bedeutung der Versuchsvoraussetzungen</u>	57
2.3.0. <u>Übersicht der Methodencharakteristika</u>	59
2.4.0. <u>Diskussion der experimentellen Methode</u>	61
2.4.1. Zur Ableitmethode	61
2.4.2. Zur Reizmethode	61
2.4.3. Zur Ausschaltmethode	62
2.4.4. Zur Meerrettich-Peroxidase-Methode	64

2.5.0. <u>Anlage der Experimente</u>	64
2.5.1. Versuchstiere	64
2.5.2. Chronologie der Erstellung des Standardpräparates	65
2.5.3. Die spezifischen methodischen Eingriffe	67
2.5.3.1. <i>Ausschaltung des Nucleus infrasolitaris</i>	67
2.5.3.1.1. Die Absaugtechnik	67
2.5.3.1.2. Die kombinierte Ableit- und Koagulations- technik	68
2.5.3.2. <i>Messung respiratorischer neuronaler Aktivitäten</i>	70
2.5.3.3. <i>Künstliche ventilatorische Veränderungen der Blutchemie</i>	70
2.5.3.3.1. Erhöhung des Atemminutenvolumens	71
2.5.3.3.2. Erniedrigung des Atemminutenvolumens	71
2.5.3.3.3. O ₂ -Mangel-Beatmung	71
2.5.3.4. <i>Unterbrechung der vagalen Lungen- dehnungsafferenzen</i>	71
2.5.3.5. <i>Pharmakologische Eingriffe respirato- rischer Wirkung</i>	72
2.5.4. Registrierparameter und ihre elektronisch- technischen Apparaturen	72
2.5.4.1. <i>Messung mechanischer Parameter</i>	72
2.5.4.1.1. Messung des arteriellen Blutdrucks (BD _{art.})	72
2.5.4.1.2. Messung des Interpleuraldrucks (P _{ipl.})	73
2.5.4.1.3. Messung der momentanen Luftstromstärke (V̇)	73
2.5.4.2. <i>Messung chemischer Parameter</i>	73
2.5.4.2.1. Messung der alveolaren CO ₂ -Fraktion (FACO ₂)	73
2.5.4.2.2. Messung der Blutgase	73
2.5.4.3. <i>Registrierung elektrischer Parameter</i>	74
2.5.4.3.1. Das Elektrophrenicogramm	74
2.5.4.3.2. Die neuronalen Aktivitäten	74
2.5.4.3.3. Das Elektroenzephalogramm	74
2.5.4.4. <i>Messung der Thermodentemperatur (T_{Therm.})</i>	74
2.6.0. <u>Auswertungsmethoden</u>	75
2.6.1. Histologie	75
2.6.1.1. <i>Vorbereitungen</i>	75

2.6.1.2. <i>Histologische Präparation</i>	75
2.6.1.3. <i>Histologische Auswertung</i>	76
2.6.2. <i>Meßdaten</i>	76
2.6.3. <i>Datenverarbeitung</i>	78
3.0.0. <i>ERGEBNISSE</i>	78
3.1.0. <i>Experimentelle Beobachtungen</i>	78
3.1.1. <i>Die apneustische Atmung</i>	79
3.1.1.1. <i>Definitionen</i>	79
3.1.1.2. <i>Befunde zu Veränderungen der Funktionsparameter durch die Ausschaltung</i>	80
3.1.1.3. <i>Übergangsphasen neuronaler und nervaler Aktivitäten</i>	85
3.1.1.4. <i>Neuronale und nervale Aktivitäten im Steady state</i>	90
3.1.1.5. <i>Zusammenfassung</i>	100
3.1.2. <i>Die vagusafferenzabhängigen Effekte</i>	101
3.1.2.1. <i>Beobachtungen nach Läsion des N.i.s.</i>	103
3.1.2.2. <i>Zusammenfassung</i>	108
3.1.3. <i>Die ventilationsabhängigen Effekte</i>	109
3.1.3.1. <i>Beobachtungen nach Läsion des N.i.s.</i>	109
3.1.3.2. <i>Zusammenfassung</i>	115
3.2.0. <i>Histologie der Ausschaltung</i>	116
3.2.1. <i>Befunde der Absaugtechnik</i>	116
3.2.1.1. <i>Wertung der Befunde</i>	116
3.2.1.1.1. <i>Funktionelle Hinweise zur strukturellen Integrität histologisch intakter Hirnstammregionen</i>	116
3.2.1.1.2. <i>Funktionelle Bedeutung sonstiger ausgeschalteter Strukturen für die rhythmogenetische Funktion</i>	118
3.2.2. <i>Befunde der Koagulationstechnik</i>	119
3.2.2.1. <i>Wertung der Befunde</i>	121
3.3.0. <i>Statistische Auswertungen</i>	122
3.3.1. <i>Quantitative Analyse der Veränderungen der Zyklusparameter</i>	123
3.3.2. <i>Quantitative Analyse der CO₂-Schwellenänderungen</i>	138
3.3.3. <i>Korrelation respiratorischer Parameter aus zwei Einzelbeobachtungen</i>	141

	Seite
3.3.3.1. <i>Postlusionale T_I-T_{ACO_2}-Korrelation</i>	141
3.3.3.2. <i>Postlusionale T_E-T_I-Korrelation</i>	141
3.3.4. Statistische Erfassung der histologischen Kontrollen	145
3.3.5. Die Struktur-Funktions-Korrelation	150
3.3.5.1. <i>Zielsetzung, Interpretationsfähigkeit und Vorgehensweise</i>	150
3.3.5.2. <i>Belunde</i>	153
3.3.5.2.1. $T_{IA}-T_{IC} = f$ (N.i.s. bds. ausgeschaltet)	153
3.3.5.2.2. $T_{IA}-T_{IC} = f$ (T.s. bds. ausgeschaltet)	155
3.3.5.2.3. $T_{IA}-T_{IC} = f$ (N.i.s. + T.s. bds. ausgeschaltet)	155
3.3.5.2.4. $T_{IA}-T_{IC} = f$ (N.t.s. bds. ausgeschaltet)	156
3.3.5.2.5. $T_{IA}-T_{IC} = f$ (N.i.s. + T.s. + N.t.s. bds. ausgeschaltet)	156
3.3.5.2.6. $T_{IA}-T_{IC} = f$ (N.i.s. + T.s. + N.t.s. eins. ausgeschaltet vor und nach (funktioneller) Vagotomie)	156
3.3.5.3. <i>Zusammenfassung</i>	156
4.0.0. DISKUSSION	168
4.1.0. <u>Die Aussagefähigkeit der Ergebnisse</u>	168
4.1.1. Die spezifischen Aussagen	170
4.1.1.1. <i>Die inspirationsbegrenzende Funktion</i>	171
4.1.1.2. <i>Die Antriebsfunktion</i>	174
4.1.1.3. <i>Die Hemmfunktion</i>	175
4.1.1.4. <i>Die Starterfunktion</i>	177
4.1.1.5. <i>Die Ersetzbarkeit</i>	177
4.1.1.6. <i>Spezifität für die vagale Afferenzumschaltung</i>	179
4.1.1.7. <i>Quantität der rhythmogenen Wirkung</i>	180
4.2.0. <u>Betrachtungen zum Rhythmogenese-Verständnis</u>	181
5.0.0. ZUSAMMENFASSUNG	188
6.0.0. LITERATURVERZEICHNIS	190
Lebenslauf	
Danksagung	

1.0. EINLEITUNG

1.1.0. Die physiologische Problematik des Verständnisses der Atmungsrythmogenese

Die Aufklärung der inneren Ursache der koordinierten, unwillkürlichen Atembewegungen stellt seit nunmehr fast 170 Jahren, seit Le GALLOIS 1812 von den ersten experimentellen Untersuchungen zur Lokalisation des Ursprungsortes dieser Bewegungen berichtete, noch immer eine Herausforderung an die physiologische Grundlagenforschung dar.

Ausgehend von guten anatomischen Kenntnissen über die Ursprungsgebiete der Hirnnerven war der Nervus vagus, dessen funktionelle Bedeutung für den Respirationsvorgang erst später 1868 von HERING und BREUER genau untersucht und beschrieben wurde, zum Leitnerven für die Auffindung derjenigen zentralnervösen Strukturen geworden, die sich immer klarer als Ausgangspunkt von respiratorischen nervösen Erregungen aufdecken ließen, diese erreichen über periphere Nerven (Nn. phrenici, Nn. intercostales externi et interni) und für die Transportfunktion weniger relevante motorische Hirnnerven (bei Säugern), die unmittelbaren Respirationsmuskeln, das Diaphragma und die Intercostalmuskulatur und die sonenannte Atemhilfsmuskulatur, deren Tätigkeit insbesondere als Kopf- und Halsatmung imponiert.

Historisch mußten zwei Hauptfragen experimentell beantwortet werden:

- 1) Von wo nehmen die respiratorischen Bewegungen ihren nervösen Ausgang?
- 2) Wie kommt die Koordination des rhythmischen Wechsels zwischen Inspiration und Expiration zustande?

Diese Fragen können als Lokalisationsproblem und Rhythmogeneseproblem bezeichnet werden.

Das Rhythmogeneseproblem wirft seinerseits drei neue Fragen auf:

- 1) Ist der Wechsel zwischen Inspiration und Expiration reflektorischer, vagaler Herkunft, indem die voranschreitende Inspiration sich selbst abbricht?
- 2) Ist der Atemrhythmus eine Funktion eines afferenten Erregungszustroms von peripheren und auch intrazentralen afferenten Systemen zu einem Ursprungszentrum respiratorischer Aktivität?
- 3) Ist der Atemrhythmus eine Funktion spezieller Zelleigenschaften oder interneuronaler Verbindungen derjenigen Neurone, die die respiratorische Ursprungsaktivität bilden?

Letztere Fragen richten sich auf die Automatie des Atemzentrums, seine Funktionsweise, die als

- 1) Reflexphänomen (Hering-Breuer-Reflex),
 - 2) Resultante multipler medullärer und extramedullärer Reize und
 - 3) Resultante autonomer, rhythmogener Zellen oder Zellverbände
- verständlich wird. Auf welche nervösen Substrate als kleinste rhythmogene funktionelle Einheit sich die Anwendung obiger Fragen einengen läßt, ist bislang ungeklärt, wie die neuerlichen Untersuchungen von HUKUHARA (1976) an bulbo-pontin und bulbo-medullär isoliertem Hirnstamm von Katzen und Kaninchen bezeugen.

Eine fortwirkende Schlüsselrolle in der historischen Entwicklung eines Rhythmogenesemodells nahm bis in die Gegenwart das Phänomen der Apneusis ein. Dieser nur experimentell auslösbare Status einer abnormen Atmung ist auch im Rahmen der vorliegenden Befunde von wesentlicher Bedeutung, so daß eine schwerpunktmäßige Darstellung der Einordnung und Deutung dieses Atemtypus für die Rhythmusentstehung der Atmung erfolgen soll.

Max MARCKWALD publizierte 1890 auf der Grundlage vorangegangener und neuer Untersuchungen eine erste Übersicht über die funktionelle Gliederung des Rhythmusgenerators der Atmung, in der mesencephale, rhombencephale und periphere afferente Mechanismen dargestellt wurden. Die Untersuchungen erfolgten am wachen Kaninchen.

Es wurden mehr als 200 Tiere untersucht und technische Aufzeichnungen (Kontraktionsmessungen) registriert. Es wurden Hirnstammtransektionen auf der Höhe der Tubercula acustica und zwischen oberen und unteren Vierhügeln durchgeführt. Die Nn. vagi wurden im Anschluß an die jeweiligen Hirnstammdurchschneidungen durchtrennt. Zur fraktionierten Ausschaltung des Hirnstammes wurden gezielte Embolien durch Einspritzen kleiner Mengen verflüssigter, gefärbter Öl-Paraffin-Mischung in die Carotis communis oder externa durchgeführt, die Wirkungen als Resultat der intendierten Zirkulationsstörungen begriffen, da die segmentartig abzweigenden Arteriolen als Endarterien angesehen wurden. Die Embolisierungs- und Decerebrierungserfolge wurden durch periphere Reflexkontrolle der vom embolisierten Bereich ihren Ausgang nehmenden Hirnnerven kontrolliert (Lid- und Nasenreflex für die Ausfallkontrolle des sensiblen Trigeminskerns und des Facialiskerns). Folgende Befunde wurden erhoben:

- 1) Keine Apneusis tritt auf, wenn zwischen den oberen und unteren Vierhügeln decerebriert wird, auch bei zusätzlicher Vagotomie.
- 2) Bei Decerebrierung auf Höhe der Tubercula acustica tritt nach Vagotomie Apneusis auf mit Inspirationskrämpfen von bis zu eindreiviertel Minuten Länge. Die Atmung zeigt eine Regenerationstendenz.
- 3) Reizung der Nn. glossopharyngei in diesem Status kann Abbruch des Inspirationskrampfes hervorrufen.
- 4) Kneifen in die Haut erlangt den gleichen Erfolg und kann darüberhinaus auch in der Expirationsphase eine Inspiration auslösen.
- 5) Apneusis tritt beim vagotomierten Tier immer bei Durchschneidung der Längsbündel in den Seitensträngen auf.

Embolisierungsergebnisse:

- 6) Großhirnausschaltung verändert die Atmung unwesentlich.
- 7) Großhirn- und Mittelhirnausschaltung unter Einbeziehung der

rostralen Vierhügel führt auch bei Vagotomie zu keiner Apneusis.

- 8) Großhirn- und vollständige Mittelhirnausschaltung führt nach Vagotomie zur Apneusis. Dabei kann der Lidreflex abgeschwächt sein, jedoch ist der Nasenreflex kräftig wirksam. Die Atmung zeigt deutliche Regenerationstendenz. Bei Reizung der *Nn. trigemini* (Nasenschleimhaut) lassen sich die Atemkrämpfe in eine Reihe von Atmungen auflösen.
- 9) Ausschaltung des Nackenmarkes bis dicht unterhalb des sensiblen Trigeminskernes bei Aussetzung des Lid- und Nasenreflexes führt zu regelmäßiger, maschinenartiger Atmung im natürlichen Rhythmus: Gleicher Befund wie bei querer Abtrennung des Nackenmarkes auf der Höhe der Tubercula acustica. Nach Vagotomie Einsetzen der Apneusis ohne Regenerationstendenz der Atmung.
- 10) Ausschaltung auch der tiefer gelegenen Anteile des Nackenmarkes führt zum Atemstillstand. Gelegentlich gelingt es durch Kneifen in den Schwanz oder in die hinteren Glieder, eine tiefe Inspiration auszulösen.

Folgende Schlußfolgerungen wurden gezogen:

- 1) Von den hinteren Vierhügeln und vom sensiblen Trigeminskern gehen Erregungen aus, die die Atmung dauernd zu beherrschen imstande sind, nachdem die *Nn. vagi* ausgefallen sind.
- 2) Die hinteren Vierhügel-Bahnen müssen einen natürlichen Tonus haben, der schwächer ist als der natürliche Vagustonus.
- 3) Der Vierhügeltonus muß nach Vagusausfall entweder schnell wachsen (da Vagotomieatmung nicht schon der Apneusis gleicht) oder der Trigeminstonus einsetzen.
- 4) Die (unvollkommene) Regeneration der Atmung bei erhaltenem Trigeminskern ist eine Funktion des Einsetzens dieses seines Tonus, der zuvor nicht besteht.
- 5) Reizungen zwischen 4. Ventrikel und hinteren Vierhügeln (Ergebnisse von CHRISTIANI, MARTIN und BOOKER), die zu Veränderungen der Atmung führten, sind nicht auf ein dortiges Atem-

zentrum, sondern auf die Reizung von Bahnen zu beziehen, die zu den *unterhalb* der Alae cinereae liegenden Zentren der Atmung ziehen.

MARCKWALD deutet also seine Befunde *nicht* im Sinne eines Zusammenwirkens funktionell und morphologisch gegliederter Teilzentren, sondern beschreibt die (paarigen) Atemzentren als Struktur der Medulla oblongata, die ihren Rhythmus autonom in Abhängigkeit afferenter Zuflüsse zu garantieren in der Lage sind. Diese afferenten Zuflüsse sind unterschiedlich bezüglich ihres quantitativen Einflusses, nicht aber bezüglich ihrer Wirkungsqualität. Die Nn. vagi und die "oberen Bahnen" (Ausgangspunkt untere Vierhügel) sind funktionell gleichwertig, wobei ausdrücklich der tonische Charakter der Afferenzen der oberen Bahnen gefordert wird. Nachgeordnet in ihrer Bedeutung für die Rhythmusbildung werden die "unteren Bahnen", die Nn. glossopharyngei, laryngei, alle Haut-, Muskel-, Schleimhaut- und Eingeweidenerven genannt. Diese oben als "unspezifisch" bezeichneten Afferenzen wurden in ihrer Wirkung auf die Atmung bereits 1866 von WITTICH beschrieben, der am gleichen Präparat beim Frosch durch Berührung der Haut an jeder Körperstelle, besonders der Rückenpartien, mehrere Atemzüge auslösen konnte.

Die Erzeugung von Atemkrämpfen (Apneusis) wird von MARCKWALD als "naturgemäße Lebensäußerung" des von centripetalen Nerven isolierten Atemzentrums angesehen. Die Bedeutung eines chemorezeptiven Antriebs wird nicht diskutiert.

HERING setzt sich 1893 nach eigenen Deafferentierungsexperimenten am Frosch mit MARCKWALD und ROSENTHAL auseinander und diskutiert die Voraussetzungen, die eine "automatische" oder "spontane" Rhythmizität des Atemzentrums bedingen könnten, die der Autor als Hypothese aufstellt. Er erkennt zwei Möglichkeiten: 1) Die Erregungen werden durch Stoffwechselvorgänge in den Zentralorganen selbst hervorgerufen ("automatisch")*. 2) Die Erregungen ent-

*Im heutigen Sinne der Definition müßte von einer autonomen Qualität gesprochen werden (zum Problem des Begriffswandels autonom-automatisch s. WYSS 1964, S. 3, 2. Abs.).

stehen durch unmittelbare Einwirkung eines *zentralen* Reizes.

Diese Erregungen können durch "assoziative" Bahnen zwischen den "Zentren selbst" ausgebreitet werden oder durch "reflektorische" Erregungen ausgehend von peripheren Endorganen ausgelöst werden.

HERING diskutiert damit die materiellen Voraussetzungen für eine zentrale Autonomie, wobei er den Rhythmus als Leistung des Gesamtsystems ansieht, also keiner nervösen Struktur die Rolle eines originären Rhythmusgenerators zumißt.

Auf der Grundlage neuer Experimente, insbesondere an der mit Äther narkotisierten Katze, aber auch am Hund, Affen und Kaninchen, publizierte LUMSDEN 1923 weichenstellende Interpretationen seiner Durchschneidungsexperimente am Hirnstamm. Er führte sechs Transektionsebenen an, die Funktionsgrenzen markieren:

Erste Ebene: Unmittelbar unterhalb der unteren Vierhügel.

Zweite Ebene: Zirka einen Millimeter weiter caudal zur ersten, aber mit einem Neigungswinkel zu dieser von etwa 45° .

Dritte Ebene: Auf der Höhe der Striae acusticae.

Vierte Ebene: Zirka zwei Millimeter caudal zur dritten, direkt unterhalb der Striae acusticae.

Fünfte und sechste Ebene: Zirka fünf und zwei Millimeter rostral des Obex.

Seine Befunde bei der Katze lauteten:

- 1) Schnitt in der ersten Ebene führt zu keiner nennenswerten Veränderung der Atmung, auch nicht nach Vagotomie oder Trigemino-
tomie.
- 2) Schnitt ab der zweiten bis zur dritten Ebene führt auch ohne Vagotomie zu tiefen Inspirationen von 2-3 min Länge, die durch kurze Expirationen schwankender Länge durchbrochen werden. Dieser Atemtyp wird vom Autor erstmals als Apneusis (Atemlosigkeit) benannt. Unter den Dauerinspirationen sinkt jeweils der Blutdruck erheblich ab, um nach der Expiration erneut anzusteigen. In diesem 2-3 Stunden lang beobachteten Zustand tritt eine allmähliche Verkürzung der Inspirationsdauern auf.

- 3) Schnitt zwischen dritter und vierter Ebene führt zu "gasping respiration", einem der Schnappatmung ähnlichen Atemtyp.
- 4) Schnitt zwischen fünfter und sechster Ebene hebt die Atmung auf.

Folgende Schlußfolgerungen wurden gezogen:

- 1) Unterhalb der Striae acusticae liegt eine Zellpopulation, das "gasping centre".
- 2) Auf der Höhe der Striae acusticae liegt eine weitere Zellpopulation, das "apneustic centre", das tonische inspiratorische Aktivität erzeugt.
- 3) In dem oberen Pons liegt eine dritte Zellpopulation, die die Zellen des "apneustic centre" hemmen, so daß der normale Atemrhythmus entsteht, das "pneumotaxic centre".

Diese Befunde, die durch zwei weitere Publikationen 1923 durch Hypoxie- und Hypercapnieexperimente erweitert wurden, die zur Annahme eines weiteren Zentrums auf medullärer Ebene, dem "expiratory centre" führten und eine direkte Chemosensibilität der respiratorischen Neurone nahelegten, konnten MARCKWALDs Hypothese lediglich in einem Punkte widerlegen: Die unteren Vierhügel sind an der Rhythmusentstehung nicht beteiligt. Den Widerspruch bezüglich der Vaguswirkung erkannte LUMSDEN und gab eine speziessbezogene Deutung. Das Neue der Deutungen neuer abgestufter Hirnstammdurchschneidungen lag in der Negierung einer von MARCKWALD und HERING noch integrativ gedachten medullären, rhythmogenen Struktur, die zur Entfaltung rhythmischer Aktivität auf afferente Systeme angewiesen ist. LUMSDEN integriert seine Einzelbefunde nicht mehr, sondern definiert für jeden beobachteten Status der Atmung ein verantwortliches Subzentrum. Als Beleg für diese rostro-caudale Gliederung führt er phylogenetische Überlegungen an, die belegen sollen, daß die Dauerinspiration einen ursprünglichen Charakter hat (Beispiel: Inspiratorischer Atemstillstand bei lange tauchendem Krokodil), die rhythmische Unterbrechung derselben ein späterer Zuerwerb sei, wofür allerdings das längst ausgebildete Mesencephalon der Reptilien keinen Anhalt liefert.

Diese Befunde und ihre Deutungen haben in den nächsten Jahrzehnten der Rhythmogeneseforschung entscheidend die Vorstellung über die Arbeitsweise des medullären Atemzentrums geprägt und die Vorstellung von im zellphysiologischen Sinne autonomen Schrittmacherzellen als Rhythmusgeneratoren zurückgedrängt. Erst intrazelluläre Ableitungen von SALMOIRAGHI und v. BAUMGARTEN (1961) haben qualitativ neue Befunde zur Diskussion dieser Hypothese beigesteuert.

HENDERSON und SWEET zeigten 1930, daß eine vollständige Transsektion der Medulla oblongata caudal der Striae acusticae (4. Ebene LUMSDENs) an der Katze nur eine verlangsamte, rhythmische Atmung zuläßt, sofern die Vagi intakt sind und widersprachen somit LUMSDEN. Das Phänomen der Apneusis wurde als Anaïogon der Enthirnungsstarre begriffen - HESS schließt sich dieser Auffassung 1931 an - und auf die Zerstörung des Tr. rubrospinalis bezogen, die nach Vagotomie Apneusis auslöste. STELLA (1938a) widerspricht diesem Befund. Wichtig erscheint die Beobachtung, daß Apneusis an der vagotomierten Katze durch i.v.-Gaben von Morphin auslösbar war und durch Inhalation eines Gasgemisches mit 7%igem CO_2 -Anteil aufgehoben werden konnte. Die Existenz eines apneustischen Zentrums wird in Frage gestellt.

STELLA (1938a) konnte durch neue Durchschneidungsexperimente an der Katze nochmals zeigen, daß die MARCKWALD'schen Beobachtungen der Vagusabhängigkeit für die Apneusis richtig waren und daß ohne Vagotomie unabhängig von der Höhe des Ponsschnittes keine Apneusis eintritt. Auch er fordert eigenrhythmische, periodisch hemmende Einwirkungen eines pneumotaktischen Zentrums auf LUMSDENs apneustisches Zentrum. 1939 (a) bestätigt STELLA die direkte Ansprechbarkeit des apneustischen Zentrums auf den PCO_2 und beschreibt eine indirekte O_2 -Mangelempfindlichkeit über die Glomusafferenzen der Carotis. Er kann die MARCKWALD'sche Trigeminushypothese (1890) nicht bestätigen und beschreibt in Zustimmung zu BARCROFT (1934), daß die Verschonung einiger afferenter Kanäle zur Medulla oblongata bei Zerstörung mehrerer anderer im Bereich des oberen Pons ausreichen, um (nach Vagotomie) Apneusis zu ver-

hindern. Er impliziert damit die Unspezifität der afferenten Zuflüsse! Nach der Untersuchung der Deafferentierungswirkung propriozeptiver Afferenzen des Rückenmarks und von Labyrinthafferenzen kam STELLA zu der Einsicht, daß der Effekt der als hemmend auf die Inspiration verstandenen Afferenzen - Beobachtung einer sukzessiven Verlängerung der Inspirationsdauer - in Proportion steht zur Zahl aktiver Fasern und dem Grad der Aktivität in jeder Faser. Damit beschreibt STELLA die Inspirationsdauer auch als Funktion der Quantität afferenter Zuflüsse. In einer weiteren Mitteilung (1939b) beschreibt er ventro-medial gelegene Bezirke des Tegmentum pontis als Lokalisation derjenigen Bahnen, die vom pneumotaktischen zum apneustischen Zentrum absteigen. Diese Befunde wurden durch partielle Hirnstammdurchschneidungen an der Katze erhoben.

Ein wesentlicher Beitrag zur Verfestigung des Modells einer intrazentralen Automatie wurde von PITTS et al. 1939 in drei Publikationen geleistet. Die Autoren bedienten sich der Durchschneidungs- und elektrischen Reizmethode und führten die Experimente an decerebrierten oder narkotisierten Katzen mit bipolaren Reizelektroden aus.

Sie beobachteten maximale und submaximale Reizantworten in Abhängigkeit von der Reizintensität und hielten die Effekte für reizortspezifisch. Somit sollten inspiratorische Effekte (Vergrößerung der Inspirationsamplitude, Verschiebung der Atemruhe-lage) und expiratorische Effekte der Erregung entsprechender Zentren zugeordnet sein. Folgende Deutungen der vielfältigen Reizbefunde (diese waren überall in der Medulla bei unterschiedlicher Qualität und Quantität der Effekte auslösbar) wurden gegeben:

- 1) Es existiert ein rostral, lateral, dorsal in der Medulla oblongata gelegenes Expirationszentrum.
- 2) Es existiert ein caudal, medial, ventral vom Expirationszentrum gelegenes Inspirationszentrum, das vom ersteren überlagert wird.

- 3) Gleichnamige Zentren sind untereinander verbunden (zusätzlicher contralateraler Reiz konnte den Reizerfolg nicht vergrößern).
- 4) Der N. vagus aktiviert expiratorische Neurone und wird im Nucleus tractus solitarii umgeschaltet.
- 5) Das apneustische Zentrum wird funktionell integriert in die Population medullärer inspiratorischer Neurone und wird nicht als eigenständige Subpopulation in das Modell aufgenommen.
- 6) Es findet eine reziproke Hemmung zwischen den in- und expiratorischen Teilzentren statt (Hemmung jeweils der aktiven Population durch Reizung in der gegennamigen).
- 7) Die inspiratorischen Neurone aktivieren ein pontines pneumotaktisches Zentrum, das erregend auf die expiratorischen Neurone zurückwirkt.
- 8) Entfällt die Aktivierung der expiratorischen Neurone durch das pneumotaktische Zentrum und zusätzlich durch den Vagus, tritt Apneusis ein, die als ungehemmte Erregungsausbreitung im Sinne eines sich selbst perpetuierenden Vorgangs ("reentry system") unter den inspiratorischen Neuronen verstanden wird. Die inspiratorischen Neurone dominieren somit über die expiratorischen.
- 9) Das pneumotaktische Zentrum ist ohne eigene Rhythmizität, der Rhythmus ist laufzeitbedingt.
- 10) Die medullären Zentren sind mit dem pneumotaktischen Zentrum über Bahnen in beide Richtungen (aufsteigend vom Inspirationszentrum, absteigend zum Expirationszentrum) verbunden, die von dem oberen Pons zur oberen Medulla oblongata ziehen. (Dieser Befund steht im Gegensatz zu STELLA (1939b) und stimmt KELLER (1929) zu.)
- 11) Die medullären Zentren verfügen über keine spontane Rhythmizität.

Diese Befunde und Deutungen stellen in dreierlei Hinsicht einen Fortschritt dar:

- 1) Die Sonderstellung eines so definierten "apneustischen Zentrums" wird integriert in die Masse inspiratorischer Neurone.
- 2) Die Hypothese einer führenden Rolle des "pneumotaktischen Zentrums" für die Rhythmusentstehung wird zugunsten der Hypothese einer systemischen Gesamtleistung fallengelassen.
- 3) Apneusis wird als Phänomen derjenigen respiratorischen Neurone gewertet, die im physiologischen Fall den normalen Rhythmus garantieren.

Die Hypothesenbildungen bleiben dem LUMSDEN'schen Modell verhaftet, entwickeln es jedoch fort. Spekulativen Charakter besitzt das Modell intrazentraler Verschaltungen zur Erreichung einer lauffzeitbedingten Rhythmusentstehung. Die autonome Potenz zur Rhythmusbildung medullärer Neurone wird angesichts der Apneusis nicht erwogen, die Begrifflichkeit einer (intrinsisch neuronalen oder systemischen) Abschaltsschwelle nicht entwickelt, so daß Ab- oder Umschaltung neuronaler Aktivität weiterhin nur als Hemmung im Sinne des Automatismus verstanden werden kann.

In einer weiteren Publikation (1946) bekräftigt PITTS die oben gemachten Aussagen und verweist nochmals ausdrücklich auf seine Anschauung, daß es keinen elementaren Zellrhythmus, sondern nur eine reziproke Innervation tonisch tätiger Neuronensysteme gäbe, die den Rhythmus bedingt.

Die Apneusis, die wegen der einfallenden Expiration weiterhin als ein rhythmisches Geschehen anzusprechen ist, wird aber wegen der großen Dauer der Inspirationszeiten als tonisches Phänomen typisiert. Somit wird die Inspirationsdauer als Gradmesser für die rhythmogene Potenz eines deafferentierten oder isolierten Hirnstammes genommen. Diese Zerstörungsexperimente erhellen nicht die rhythmogene Wirkungsweise unterbrochener afferenter Systeme, zeigen aber, welche kleinste Zellpopulation noch zu rhythmischen Entladungen befähigt ist und in welchen Parametern der Restrhythmus vom physiologischen Rhythmus differiert. Diese Differenzen werden auf die ausgefallenen Funktionen unterbrochener Bahnen be-

zogen. Das Risiko für die Befundinterpretation bestand darin, daß die Destruktion selbst als methodisch intervenierender Faktor (z.B. als Reiz) nicht sicher gewichtet oder berücksichtigt werden konnte.

Auf der Grundlage der bis dahin erarbeiteten Modellvorstellungen wurden drei methodische Richtungen der Rhythmogenese entwickelt:

- 1) Diejenige, die den heuristischen Wert modellhafter Apneusisinterpretationen für ein weiterreichendes Verständnis der Rhythmusentstehung durch die technologisch gereiften Ableitmöglichkeiten nutzte. Diese Ableittechnik ermöglichte es, die postulierten respiratorischen Zentren auf das Vorhandensein rhythmischer, zum Atemzyklus korrelierbarer Aktivität zu untersuchen. Die Erweiterung der Technik um die antidrome Testung (v. BAUMGARTEN und NAKAYAMA, 1964) ermöglichte zentralnervöse Verbindungen sowie die Abhängigkeit respiratorischer Aktivität von peripheren Afferenzen zu untersuchen.

Dieser Beitrag diente primär der Lokalisation (GESELL et al., 1935; ACHARD et al., 1954; HUKUHARA et al., 1954; v. BAUMGARTEN, 1955/56; COHEN et al., 1956; v. BAUMGARTEN et al., 1957; COHEN et al., 1959; SALMOIRAGHI et al., 1961; BATSEL, 1964; PHILIPP et al., 1969; HUGELIN, 1974), zeigte aber zugleich den unmittelbaren elektrophysiologischen Beweis respiratorischer Hirnstammaktivität. Siehe dazu auch unter "Übersicht der Methodencharakteristika" (2.3.0.)!

- 2) Diejenige, die durch die Durchführung technisch verfeinerter Zerstörungsexperimente weiteren Aufschluß über die kleinste rhythmogene Einheit respiratorischer Zellen suchte und methodisch nach Möglichkeit mit der Ableittechnik verband (HUKUHARA et al., 1952/53; NGAI et al., 1957; VASELLA, 1961; KOEPCHEN et al., 1974; GAUTIER et al., 1975; v. EULER et al., 1976a; St. JOHN, 1977). Dabei wurden klassische Zerstörungsexperimente wiederholt bei gleichzeitiger Erhellung der veränderten Aktivität der als respiratorisch identifizierten Neurone.
- 3) Diejenige, die durch Kombination von Reiz- und Ableitexperiment methodisch den Versuch unternahm, lokal abgeleitete Er-

regungen von Zellen als Garanten einer Funktion zu betrachten, die bei Reizung eben dieses Gebietes auslösbar war (BRECKENRIDGE et al., 1955; NGAI et al., 1957; BURNS et al., 1960; ROSIN et al., 1975; v. EULER et al., 1976b).

Auf der Grundlage der methodischen Ansätze wurden zwei interpretationsbedingte Anschauungen verdichtet, die von Pneumotaxisbefürwortern und -gegnern getragen wurden. Unter Pneumotaxis wird der Mechanismus der periodisch hemmenden Wirkung des pontinen LUMSDEN'schen pneumotaktischen Zentrums auf caudal gelegene Strukturen (apneustisches Zentrum LUMSDENs) verstanden. Der Hauptwiderspruch zwischen beiden Anschauungen, der durch die Experimente von HOFF und BRECKENRIDGE (1949) und BRECKENRIDGE, HOFF und SMITH (1950) impliziert wurde, die in Übereinstimmung mit MANSFELD und HAMORI (1938) beobachteten, daß die in klassischer Weise herbeigeführte Apnoe keine Dauererscheinung ist, sondern die Atmung eine Regenerationstendenz zeigt - Bestätigung durch HUKUHARA und NAKAYAMA (1959) - und die bulbo-pontine Transsektion (beim Hund) ein Fortbestehen eines fast physiologischen Atemrhythmus erlaubt, drückt sich darin aus, daß die Pneumotaxisgegner die funktionelle Entbehrlichkeit des pneumotaktischen Mechanismus als Hinweis oder Beweis seiner rhythmogenen Bedeutungslosigkeit erachten, während die Pneumotaxisbefürworter die Auslösbarkeit respiratorischer Effekte durch Reizung des oberen Pons oder umgrenzte Zerstörungen dieser Struktur als Hinweis oder Beweis seiner funktionellen Beteiligung an der Rhythmusentstehung werten. Da beide Ansichten durch Befunde gestützt werden, ist nochmals festzuhalten, daß die Aussagekraft der eingesetzten Methoden für eine qualitative Aussage über die Verhältnisse am intakten Tier für eine Entscheidung dieser Frage nicht ausreicht.

Der Fortgang der Untersuchungen über den pneumotaktischen Mechanismus blieb bestimmt von den LUMSDEN'schen Vorstellungen über ein rhythmushemmendes Substrat, dessen Identität zu klären war.

So publizierten JOHNSON und RUSSELL 1952 Befunde über elektrolytische Läsionen beiderseits im Isthmusgebiet des Hirnstamms

der Katze. Sie fanden, daß Apneusis immer nur dann auftrat, wenn das dorso-laterale Gebiet des Tegmentum (nach fraglicher Vagotomie), insbesondere der Locus coeruleus, betroffen war. Medio-ventrale Ausschaltungen führten nicht zur Apneusis. Histologisch konnten sie Bahnen nachweisen, die absteigend als Tr. tegmento-reticularis vom Locus coeruleus bis zur Formatio reticularis der Medulla oblongata in Höhe der unteren Olive führen. Sie erkannten im Locus coeruleus das pneumotaktische Zentrum. Durch Koagulationen (ein bis drei beidseits, Durchmesser 1,5 mm) im Bereich des medialen Teils des Nucleus parabrachialis der Katze in dem oberen Pons erreichte TANG (1953) nach Vagotomie die Auslösung von Apneusis. Aufgrund von Zerstörungsexperimenten an vermeintlich absteigenden Bahnen forderte TANG drei mögliche Lokalisationen im Tegmentum pontis:

- 1) lateral,
- 2) extrem dorso-lateral,
- 3) ventro-lateral.

Auch NGAI und WANG (1957) versuchten durch Stimulations- und Zerstörungsexperimente an der Katze die Lokalisation des pneumotaktischen Mechanismus vorzunehmen. Sie bestätigten den Apneusisbefund JOHNSONS et al. (1952) nach dorso-lateraler Zerstörung des Tegmentum auf Isthmushöhe, hingegen lokalisierten sie durch Durchschneidung im caudalen Ponsbereich die zugehörigen Bahnen lateral vom Nucleus olivaris sup. Systematische Durchschneidungsexperimente mit und ohne intakte Vagi zeigten, daß erstenfalls Apneusis bei einer Schnittführung vom caudalen Rand der unteren Vierhügel ventralwärts bis 2 mm caudal des rostralen Ponsrandes schon eintritt und bei weiter caudal auf Höhe des caudalen Randes der Corpora trapezoidea gelegener Transektion und Vagotomie wieder verschwindet. Es wird zwischen ausgeprägter Apneusis bei rostralem und relativer Apneusis mit vergleichsweise kurzen Inspirationsdauern bei caudalem Ponsschnitt differenziert, wobei letzterer häufig zur Biot-Atmung führte. Auch pharmakologisch konnte durch Immobilisation mit Myanesin bei einhergehender Blutdrucksenkung ein Verschwinden der Apneusis mit Auftreten rhythmischer Atmung herbeigeführt werden. Aus dem Befund, daß die am weitesten

caudal gelegene Querschnittsläsion, die rhythmische Atmung zuließ - und diese konnte in allen Experimenten durch Querdurchschneidung der Medulla oblongata wieder hervorgerufen werden - nur 2 mm caudal von derjenigen lag, die noch zu Apneusis führen konnte, wurde der Schluß gezogen, daß eine Quelle tonisch inspiratorischer Aktivität rostral der "Normalisierungsschnittebene" liegen müsse. Die Reizexperimente erbrachten bei Reizung des rostralen Pons sowohl Inspirationsförderungen als auch expiratorische Atemstillstände oder Atemfrequenzerhöhungen. Aber auch von anderen Lokalisationen (mittlerer und unterer Pons) konnten ex- bzw. inspiratorische Reizerfolge erzielt werden. Damit wurden die Ergebnisse von JOHNSON und RUSSELL (1952) und BAXTER und OLSZEWSKI (1955) weitgehend bestätigt, jedoch konnten letztere bei Stimulation des Nucleus des Locus coeruleus und cuneiformis sowie des Nucleus parabrachialis und des Brachium conjunctivum allein inspiratorische Effekte (T_I -Verlängerungen) auslösen. Die Bedeutung dieser Untersuchung besteht darin, daß die Autoren fast 20 Jahre nach PITTS, MAGOUN und RANSON (1939a) die einst gegenüber dem LUMSDEN-Modell eingebrachten integrativen Überlegungen revidieren und erneut das apneustische Zentrum als tonisches, pontines Substrat, das rhythmisch durch den pneumotaktischen Mechanismus aus dem Bereich des Locus coeruleus gehemmt wird, in ihr Modell aufnehmen. Andererseits wird die Entbehrlichkeit des Apparates für den medullären Rhythmusgenerator erneut bestätigt. Es liegt diesem Widerspruch die Vorstellung zugrunde, daß nach Ausfall des pneumotaktischen Mechanismus die sukzessive quantitative Verstümmelung tonisch-inspiratorischer Substrate zur Verkürzung der Apneusisinspirationsdauern bis zur (annähernden) Normalisierung des Rhythmus führt. Die Diskussion, daß fördernde und hemmende tonische Systeme unterschiedlichen Ausgangspunktes - MARCKWALDs "obere Bahnen" - auf ein allein zur Rhythmusbildung befähigtes medulläres Substrat konvergieren, wurde durch HOFF und BRECKENRIDGE (1949) auf der Grundlage von Beobachtungen der Atmungsregeneration am pontin decerebrierten, vagotomierten Hund geführt.

WYSS (1954a) hatte in einem Übersichtsbeitrag die Beobachtung,

daß nach Hyperventilationsapnoe primär der inspiratorische Tonus zurückkehrt, so interpretiert, daß die tonisch-inspiratorische Innervation die Grundlage für kanalisierende interneuronale Prozesse sei, die die tonische Energie periodisch zwischen In- und Expiration verteilen.

Von weitreichender Bedeutung für die Verankerung des Modells eines pneumotaktischen Mechanismus waren die Untersuchungen von COHEN und WANG (1959). Sie untersuchten erstmals die neuronalen Aktivitäten dieser hypothetischen pontinen Funktion und leiteten aus dem durch die Durchschneidungsexperimente eingeeengten Gebiet mit der Mikroelektrode (Spitzendurchmesser 40 μm) ab. Die Untersuchungen wurden an 90 Katzen vorgenommen, die sich im Status einer Lachgasnarkose oder mittcolliculären Decerebrierung befanden. Die Tiere waren "meistens vagotomiert", die Angaben über vorgelegte Originalregistrierungen beziehen sich aber eindeutig auf vagotomierte Tiere. Die Autoren fanden neuronale Entladungen, die salvenartig eine 1:1-Koordination zur abgeleiteten Phrenicusaktivität zeigten. Kunstprodukte der Ableitung wurden durch Immobilisation, künstliche Beatmung und Thorakotomie ausgeschlossen. Folgende Entladungstypen wurden in Korrelation zur Phrenicusaktivität gefunden:

- a) inspiratorisch-expiratorisch entladende Neurone (mit e) 141),
- b) expiratorisch-inspiratorisch entladende Neurone (55),
- c) expiratorische Neurone, deren Entladungsbeginn spontan in die vorangehende Inspirationsdauer (vor)verlegt wurde,
- d) frequenzmodulierte Neurone, die ihr Entladungsfrequenzmaximum in Inspiration hatten (81),
- e) frequenzmodulierte Neurone, die ihr Entladungsfrequenzmaximum in später Inspiration und früher Expiration hatten,
- f) frequenzmodulierte Neurone, die ihr Entladungsfrequenzmaximum in früher Expiration hatten (46).

Die Neurone, deren Aktivität beide Phasen des Atemzyklus überspannte, wurden als "phase-spanning neurones" bezeichnet. Ihre

Aktivität konnte von einer phasischen in eine frequenzmodulierte durch Steigerung des CO₂-Partialdruckes in der Atemluft überführt werden. Dieser Effekt konnte auch als spontanes Phänomen beobachtet werden. Die frequenzmoduliert entladenden Neurone wurden insbesondere in der *dorso-lateralen* Region (2,5-4,5 mm lateral der Mediosagittalebene) des rostralen Pons gefunden, die die Autoren als "pneumotaxic region" apostrophierten. Sie umfaßt den Locus coeruleus, das Brachium conjunctivum und den Nucleus parabrachialis. Hier zeigten 27 von 57 Neuronen eine frequenzmodulierte Aktivität, wobei ein Drittel aller inspiratorisch-expiratorisch verstärkt entlud. Ebenfalls inspiratorisch-expiratorisch entluden 50% in dem *medialen oberen Pons*, sogar zwei Drittel in dem *mittleren Pons*, während in dem *unteren Pons* die expiratorisch-inspiratorisch entladenden Neurone vorherrschten. Die Autoren diskutieren ihre Befunde im Sinne des pneumotaktischen Mechanismus und versuchen, die phasenübergreifende Aktivität der pontinen Neurone im Sinne dieses Modells zu interpretieren. Die von BOYD et al. (1939) und LARRABEE et al. (1948) beschriebenen Vagus- (bzw. N. laryngeus sup.) Stimulationsexperimente, die zeigten, daß mit voranschreitender I_T die benötigte Impulsfrequenz, die zum Abbruch der Inspiration führt, geringer wird, veranlaßten COHEN und WANG anzunehmen, daß eine phasenübergreifende, spätinspiratorisch einsetzende neuronale Aktivität die bereits vorgebaute Abschaltung der Inspiration herbeiführt. Eine analoge Bedeutung wurde der expiratorisch-inspiratorischen Aktivität zugebracht. Die Reizexperimente von NGAI und WANG (1957), die expiratorische Effekte zeigten, korrespondierten annähernd mit den Lokalisationen der inspiratorisch-expiratorischen Entladungen. Dieser Befund untermauerte die Hypothese. Der Widerspruch, daß rhythmische Atmung auch nach ausgeschalteten pontinen Strukturen beobachtet werden kann, wurde erkannt, jedoch durch die Hypothese, der Pons sei Garant der Eupnoe, wieder aufgehoben. Das Bemühen der Autoren für die Ergebnisdiskussion bestand darin, den Befund der Phase-spanning-Aktivität in das Modell einer morphologisch gegliederten Tonusverteilung im Hirnstamm einzufügen. Angesichts der Tatsache aber, daß phasenübergreifende Aktivitäten

in Hirnstammanteilen abgeleitet wurden, die modellgemäß dem apneustischen Zentrum, also einem *tonisch*-inspiratorischen Substrat, zuzuordnen wären, wird der gewählte Bezugspunkt der Ergebnisdiskussion durch die Ergebnisse selbst in Frage gestellt. Eine Negierung der Existenz des apneustischen Zentrums auf der Grundlage dieser Befunde muß plausibler als die Aufrechterhaltung dieser Hypothese erscheinen. Somit kann die Modelldiskussion von COHEN und WANG (1959) nicht als triftiger gelten als diejenige von PITTS et al. (1939c), die den apneustischen Mechanismus nicht weiterhin forderten.

Die Untersuchung von COHEN und WANG (1959) wurde zum Ausgangspunkt für eine Folge weiterer Untersuchungen des "pneumotaktischen Mechanismus", also einer hypothetisch rhythmogenen pontinen Struktur im Sinne eines notwendigen Bausteins des Rhythmusgenerators. Zwei Faktoren waren für diese Entwicklung von besonderer Bedeutung: Erstens wurde durch das Auffinden der so benannten phase-spanning neurones scheinbar ein neuronales Korrelat für die inspirationsbegrenzende Funktion des oberen Pons gefunden. Da jedoch die Frage der Inspirationsbegrenzung seit LUMSDEN im wesentlichen als Funktion intrazentraler Verschaltungen, also im Sinne der intrazentralen Automatie, verstanden wurde, lag die Interpretation nahe, ein zur efferenten Ateminnervation korrelierendes rhythmisches Substrat des Pons als rhythmogen zu betrachten. Die Korrelation zwischen atemrhythmischer Entladung und peripherem Atemrhythmus (Phrenicusaktivität) muß jedoch solange als formale Korrelation angesehen werden, bis der morphologische und funktionelle Zusammenhang zwischen Phase-spanning-Neuronen und Neuronen mit efferentem Anschluß an die Motoneurone der Atmungsinnervation nicht geklärt ist. Die Rhythmusbeziehung allein erlaubt keinen Rückschluß auf die Funktion.

Zweitens wurde trotz der Kenntnis der Bedeutung der Nn. vagi für das Zustandekommen eines physiologischen Erregungsablaufes eine beidseitige Vagotomie vorgenommen. Dieser häufig bereits vorab durchgeführte Eingriff basiert auf der modellhaften Vorstellung, daß damit eine periphere, afferente Variable aus der Betrachtung

der Funktionsstruktur des Rhythmusgenerators eliminiert werden könne.

Die Fragwürdigkeit dieser Hypothese wurde auch experimentell durch die Untersuchungen von HUKUHARA Jr. et al. (1965a/b) bestätigt. Durch abgestufte Gaben von Narkotika (Urethan, Barbituraten) konnte sukzessive die Aktivität von "phase-spanning"-Einheiten unterdrückt werden; sie kehrte nach 30-60 min wieder zurück. Dabei wurde zwar eine gewisse Wirkung auf die Quantität (Impulsrate, Atemfrequenz) der efferenten Atmungsinnervation gesehen, nicht jedoch eine qualitative im Sinne einer Rhythmusstörung, wie es der Voraussage des Modells der Funktion von "phase-spanning"-Einheiten entsprochen hätte.

Dieser Befund wurde von HUKUHARA durch zwei weitere Publikationen erweitert (1973, 1976). Er konnte an vagotomierten Katzen und Kaninchen zeigen, daß nach ponto-medullärer Hirnstammtransektion die Aktivität der pontinen Neurone, die zuvor eine atmungskorrelierte Entladung gezeigt hatten, aussetzt, während ein nahezu physiologisches Entladungsmuster im bulbären Anteil und im N. Phrenicus und N. hypoglossus erhalten ist. Somit wurde erneut ein Beweis für die funktionelle Entbehrlichkeit der pontinen Strukturen für das Zustandekommen eines Atemrhythmus vorgelegt.

Einen ähnlichen Versuch führten St. JOHN et al. (1977) durch. Seine Intention bestand darin, das LUMSDEN'sche apneustische Zentrum erneut wahrscheinlich zu machen. Dabei fand er, daß die Apneusis, die er durch Vagotomie bei gleichzeitigen Nucl. parabrachialis-Läsionen hervorgerufen hatte, sich durch mediale bzw. laterale Läsionen des caudalen Pons oder der rostralen Medulla oblongata wieder aufheben ließ.

Einen weiteren Beweis für die fehlende basale, rhythmogene Funktion des pneumotaktischen Mechanismus lieferten an chronischen Katzen St. JOHN et al. (1971, 1972) sowie GAUTIER et al. (1975). Diese Autoren zeigten an vagotomierten und im Status ein- oder beidseitiger Nucl. parabrachialis-Läsionen befindlichen Tieren,

daß die medullären Neurone eine physiologische Atmung garantieren können. Zur Deutung dieses Befundes wurden Mutmaßungen über mögliche Ersatzfunktionen höherer Ebenen oder Funktionsübernahme durch nicht zerstörte pontine Strukturen angestellt.

Ebenfalls eine deutliche Normalisierung apneustischer Atmung nach Nucl. parabrachialis-Läsion konnten FELDMAN und GAUTIER (1976) an einigen vagotomierten Tieren unter flacher Barbituratnarkose beobachten.

Ausgehend von der Hypothese der pneumotaktischen Funktion pontiner "phase-spanning neurones" wurden weitere Ableitversuche an vagotomierten Tieren zur strukturellen Abgrenzung des pneumotaktischen Zentrums vorgenommen, so von BERTRAND et al. (1971, 1973, 1974). Dabei wurde die Region des Nucl. parabrachialis medialis und des Kölliker-Fuse-Nucleus als signifikantes Prädilektionsgebiet zur Atmung korreliert entladender Neurone bestätigt bzw. eingegrenzt.

Hingegen hatten SALMOIRAGHI und BURNS (1960a) an der Katze sowie CARREGAL et al. (1967) an Hunden und Affen beim vagusintakten Tier keine atemkorrelierte Aktivität pontiner Neurone nachweisen können.

Die pneumotaktische Funktion pontiner Neurone wurde bestätigt durch Reizexperimente am vagotomierten Tier (BERTRAND et al., 1971; COHEN, 1971). Hierbei konnte in einer ventrolateralen Region des rostralen Pons ein vorzeitiger Abbruch der Inspiration herbeigeführt werden. Von dorsolateralen Regionen aus gelang es hingegen, einen "antipneumotaktischen" Effekt auszulösen, nämlich einen vorzeitigen Beginn der nächsten Inspiration. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen wurden weitreichende Modelle über die neuronale Verschaltung des respiratorischen Rhythmusgenerators entwickelt (COHEN, 1974), auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Die Auswirkungen der Nucleus parabrachialis medialis-Läsion auf

die Inspirationsbegrenzung untersuchten FELDMAN und GAUTIER (1976) am vagusintakten Tier, sowie v. EULER et al. (1976) am vagotomierten Tier. Dazu wurden beidseitige oder wirkungsabhängig auch nur einseitige Läsionen gesetzt. Die Autoren fanden durch Lungen-
dehnungs- bzw. Vagusstimulationstests eine signifikante Erhöhung der inspiratorischen Abschaltsschwelle für die vagale Afferenz. Von EULER et al. konnten darüberhinaus zeigen, daß bei Hypercapnie die Abschaltsschwelle ansteigt, während sie bei Hyperthermie unverändert bleibt. Die Ergebnisse wurden im Sinne eines schwellensenkenden, erregenden Zuflusses der pontinen Neurone zu dem "inspiratorischen off-switch-Mechanismus" gewertet und als mögliche innervierte Struktur der Nucl. infrasolitarius (s.u.) diskutiert.

Von einschneidender Bedeutung für die Diskussion des pneumotaktischen Mechanismus ist die Untersuchung von FELDMAN, COHEN und WOLOTSKY (1976), also einer Arbeitsgruppe, die zu den Befürwortern dieses rhythmogenen Mechanismus zu zählen ist. Sie erkannten, daß am vagusintakten Tier keine pontine, atemungskorrelierte neuronale Aktivität nachweisbar ist. Damit wurde zwar - wie oben bereits ausführlich dargelegt - kein Beweis gegen die Wirkungen pontiner Strukturen auf die Rhythmusbildung geführt, jedoch die spekulativen Hypothesen über die physiologische Bedeutung der Phase-spanning-Neurone auf einen pathophysiologischen Zustand der Vagotomie eingeschränkt. Somit kann die Diskussion des pneumotaktischen Mechanismus heute eher im Sinne von MARCKWALDs "höheren Bahnen", also tonischen Zuflüssen, fortgeführt werden.

1.2.0. Strukturelle und funktionelle Eingrenzung einer respiratorischen Neuronenpopulation ventrolateral vom Tractus solitarius

1.2.1. Eingrenzung im Läsionsexperiment

Bereits 1873 veröffentlichte GIERKE in Kenntnis der Arbeiten von Le GALLOIS, FLOURENS und BROWN-SEQUARD eine Untersuchung am Kaninchen über den innervatorischen Ursprung der Atembewegungen. Die Untersuchungen wurden als bilaterale Destruktionsexperimente

mit einer Staarnadel oder einem kleinen Locheisen (Durchmesser 1 mm), das nur nadelkopfgroße, erstmals auch histologisch gesicherte Zerstörungen zuließ, durchgeführt. Dabei fand GIERKE, daß die Zerstörungen einer Region lateral von den Hypoglossuskernen ohne Zerstörung des "Längsbündels" (Tr. solitarius) entweder zum Atemstillstand oder zur Störung der Atmung führte. Jedoch führte nur die Zerstörung lateral von den dorsalen Vaguskerne, d.h. bei Einbeziehung des Tr. solitarius und der angrenzenden lateralen Strukturen, zu *schwersten* Störungen der Atmung mit *kürzeren* oder *längeren* Atemstillständen (inspiratorischen?) bis zu 1 min Dauer. Es stellte sich ein "*neues*, bald regelmäßig werdendes Spiel der Atemmuskeln" ein. Die einseitige Ausschaltung führte in dem einen untersuchten Falle zu unregelmäßigen Atemzügen mit Normalisierungstendenz.

Damit hatte GIERKE die FLOURENS'schen "noeud vital-Befunde" erheblich differenziert und gleichzeitig eine umschriebene Region des Hirnstammes bezeichnet, die als "Atemzentrum" eingestuft wurde. Diese Struktur lag also am oder unmittelbar lateral vom Tr. solitarius, von wo aus die schwersten Störungen durch Zerstörung auslösbar waren.

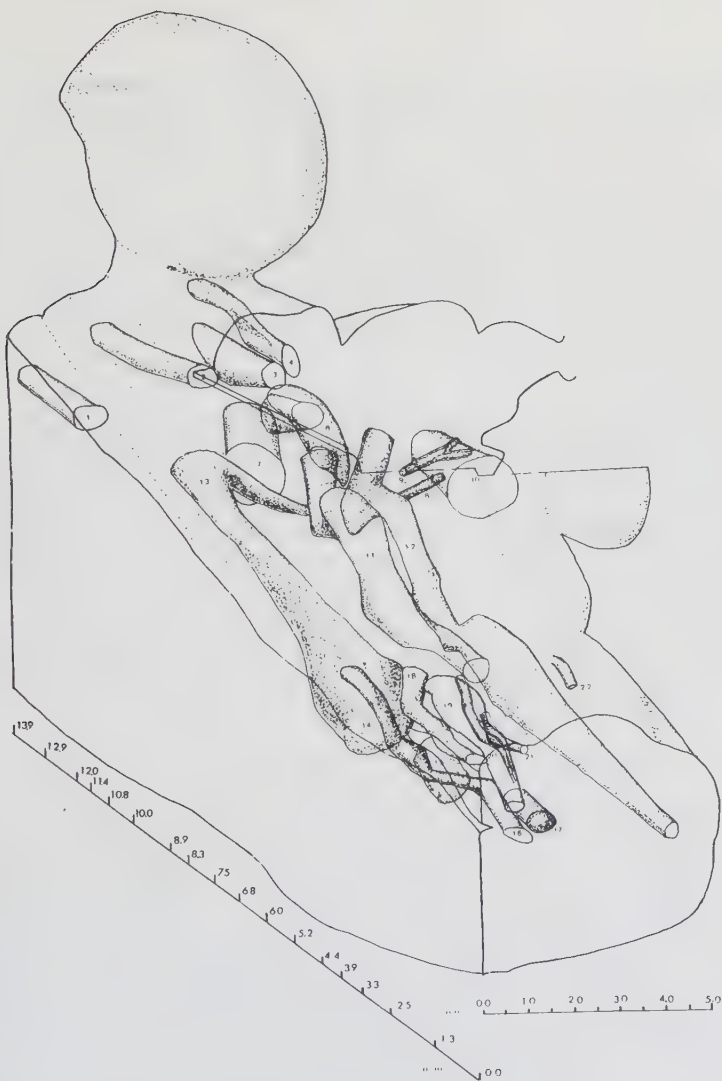
In Fortsetzung der insbesondere mit der Reizmethode angegangenen Forschungen zur Lokalisation des Atemzentrums und seiner funktionellen Struktur von PITTS et al. (s.o.) sowie BROOKHART und WYSS und anderen legten 1946 ANDEREGGEN et al. sowie OBERHOLZER et al. (Anschlußpublikation) weitere Ergebnisse zur Lokalisation eines "centre expirateur" und eines "centre réflexe inspirateur" vor. Es wurden am vagotomierten Kaninchen in Urethannarkose 1-2 mm lateral der Medio-sagittal-Ebene wenige Millimeter rostral bzw. caudal des Obex Reizelektroden plziert, durch die s.g. inspiratorische oder expiratorische Effekte der Spontanventilation auslösbar waren. Nach Kontrolle des ipsilateralen Vagusreizerfolges auf die Atmung wurde durch die (intrazentrale) Reizelektrode koaguliert bzw. eine mechanische Läsion der Region durchgeführt und erneut der Vaguseffekt getestet. Die Zerstörungen wurden jeweils nur *einseitig* durchgeführt und histologisch belegt. Durch

sie konnten in einem Gebiet rostro-lateral des Obex im Bereich des Tr. solitarius "expiratorische" Vagusreizeffekte (expiratorische Atemstillstände) in "inspiratorische" (Fortgang der Atmung bei Verschiebung der Atemruhelage zur Inspiration) überführt werden. Bei Zerstörung einer ebenfalls im Bereich des Tr. solitarius liegenden Region caudal des Obex konnten umgekehrte Effekte beobachtet werden. Rhythmusstörungen der Atmung, wie sie GIERKE gesehen hatte, sind in beiden Arbeiten nicht beschrieben. Von den Befunden wird ein rostrales Expirationszentrum und ein caudales Inspirationszentrum abgeleitet, da sich die Effekte differenziert verhalten gegenüber einer (intra)"zentralen Vagotomie", die zur Aufhebung der Reizeffekte führt und durch Koagulation wenig rostral zum "Expirationszentrum" erreichbar ist. In den histologischen Analysen der zerstörten Regionen, die anhand des Atlas von WINKLER und POTTER (1911) durchgeführt wurden, ist in beiden Untersuchungen der Nucl. parasolitarius bzw. der Fasciculus parasolitarius in unmittelbar ventro-lateraler Position zum Tr. solitarius in die Zerstörungen miteinbezogen. Diese Befunde sind allerdings Extrapolationen aus dem Gesamtkollektiv der Versuche im Sinne einer "gemeinsamen Koagulationszone", deren Einzelkoagulationen in den jeweiligen Versuchen gleiche oder ähnliche Wirkungen hervorriefen. So betont OBERHOLZER (1955) im Rückblick auf diese Untersuchungen, daß eine Koagulation im "expiratorischen" oder "inspiratorischen Zentrum" nur die medialen Anteile des Tr. solitarius betreffen dürfen, da ansonsten ebenso eine "zentrale Vagotomie" resultiert. In dieser Arbeit, die methodisch erneut auf Koagulationen im Bereich des Tr. solitarius gegründet ist und am vagotomierten Kaninchen vorgenommen wurde, gehen nur 8 von 46 Beobachtungen mit beidseitigen Läsionen einher. Es konnten beim Einführen der Elektroden deutliche Atmungsverlangsamungen mit vertieften Inspirationen und verlängerten Expirationen beobachtet werden. Die Koagulationen wurden in der Regel medial vom Tr. solitarius plziert und bewirkten im Bereich des dem Tr. solitarius unmittelbar angrenzenden Subnucleus magnocellularis nuclei tractus solitarii eine ipsilaterale Unterbrechnung des Depressorreflexes. Anhaltende, gravierende Änderungen der Atmung sind in der Arbeit nicht vermerkt.

Ebenfalls keine Atmungseffekte beschreibt BRIZZEE (1956) an chronischen Affen, die zur Lokalisation eines Brechzentrums in der Medulla oblongata einer 1200 rad-Strahlung ausgesetzt wurden (Brechreizerzeugung) und an denen folgende Strukturen zerstört wurden: Area postrema, der sensible dorsale Vagus Kern, der Nucleus hypoglossus und der Nucleus tractus solitarius.

Eine weitere Eingrenzung der Befunde zur Lokalisation des Atemzentrums beim Kaninchen wurde von VASELLA (1961) vorgenommen. Diese methodisch erneut auf Koagulationsläsionen beruhende Untersuchung, die an 93 Tieren durchgeführt wurde, war die letzte große Lokalisationsarbeit zur Auffindung eines medullären Atemzentrums durch das Destruktionsexperiment. Er befand eine "gemeinsame Koagulationszone" (s.o.) für Atmungseffekte funktionell verantwortlich, die von Apnoe (nur bei beidseitiger Läsion) über Frequenz- und Zugvolumensenkung bis hin zum gasping reichten. Diese Struktur definierte er als inspiratorisches Zentrum, unmittelbar lateral der dorsalen Hälfte der Hypoglossuswurzel gelegen, ventrolateral vom Hypoglossuskern mit rostraler Neigung nach ventral, insgesamt rostral des Obex, 2 mm lang, 1 mm hoch und breit. Die Einzelkoagulationen umfassen jeweils ein größeres Gebiet als das hier beschriebene gemeinsame. VASELLA verweist auf weitgehende Übereinstimmung seiner Befunde mit denen von RICKENBACH und MEESEN (1951) am einseitig koagulierten Hirnstamm beim Kaninchen. Die bereits erreichten Differenzierungen des Atemtyps unter bestimmten Hirnstammläsionen und der daraus begründeten Differenzierung der rhythmogenen Strukturen, die bereits in den zwanziger und dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts geleistet wurden, finden bei VASELLA keine Berücksichtigung mehr. Die Logik der Interpretationen bleibt verborgen, wenn Apnoe und auch Gasping als Zeichen der Ausschaltung eines Inspirationszentrums herangezogen werden. Ebenso schmälert fehlende künstliche Ventilation der Tiere in hypo- oder apnoeischen Zuständen bei häufig erheblichen Blutdruckschwankungen, die z.T. sogar der Atmungsänderung vorausseilen, die Aussagekraft dieser Untersuchung nicht unbeträchtlich. Die methodische Beschränktheit solcher Untersuchungen orientierte auch die Untersucher um auf die verfügbare

Abb. 1



Ponto-medulläres Hirnstammmodell

1) Mediales Längsbündel, 2) Nucl. caeruleus, 3) Nucl. parabrachialis medialis, 4) Nucl. parabrachialis lat., 5) Kölliker-Fuse-Kern, 6) Nucl. sensorius nervi trigemini (Hauptkern), 7) Nucl. motorius nervi trigemini, 8) N. facialis, 9) N. vestibulocochlearis, 10) Nucl. cochlearis vent., 11) Nucl. tractus spinalis nervi trigemini, 12) Tractus spinalis nervi trigemini, 13) Genu nervi facialis, 14) Nucl. nervi facialis, 15) Nucl. retrofacialis, 16) Nucl. nervi hypoglossi, 17) Nucl. ambiguus, 18) Nucl. dorsalis nervi vagi, 19) Nucl. tractus solitarii, 20) Tractus solitarius, 21) Nucl. infrasolitarius, 22) N. vagus

Erläuterungen siehe Text

Ableitmethode, die in Kombination mit dem Läsionsexperiment diesem erst eine neue Interpretationsfähigkeit zukommen ließ.

Zur anatomischen Orientierung siehe Abb. 1: Die semisterische Abbildung einer rechten Hirnstammhälfte wurde in Anlehnung an den Hirnschnitt-Atlas der Katze von BERMAN (1968) erstellt. Aus dem Oberflächenrelief ausgeschnitten ist der Pedunculus cerebellaris, abgeschnitten das Velum medullare, das den Blick auf den IV. Ventrikel von dorsal her verwehrt.

Die aufgeführten Läsionsexperimente legen also nahe, daß sich im Bereich des Tr. solitarius ein innervatorischer Ausgangspunkt der Atmung befindet, der entweder lateral davon, unmittelbar medial oder medioventral zu denken ist und der einen entscheidenden, wenn auch nicht ausschließlichen Einfluß auf die respiratorische Erregungsbildung im unteren Hirnstamm hat. Andererseits wurde gezeigt, daß Zerstörungen dorsal und weiter medial zum Tr. solitarius keinen den Fortgang der Atmung qualitativ wie quantitativ nennenswert beeinträchtigenden Einfluß haben.

1.2.2. Eingrenzung im Ableitexperiment

Nach Übersichtsexperimenten zur Lokalisation respiratorischer Neurone mehrerer Autoren, insbesondere aber ACHARD et al. (1954) sowie HUKUHARA et al. (1956), die an den verschiedensten Orten des unteren Hirnstamms - insbesondere in der Formatio reticularis - respiratorisch tätige Neurone ableiten konnten, stellten R. und A. v. BAUMGARTEN und SCHAEFER (1957) ein rostro-lateral des Obex liegendes Prädilektionsgebiet (1-3 mm rostral des Obex, in 1,3 bis 2 mm Tiefe, identisch mit der Lokalisation des Nucl. parasolitarius nach WINKLER und POTTER (1911) beim Kaninchen) mit "inspiratorisch, automatisch-rhythmisch arbeitenden Neuronen" heraus. Die Befunde wurden durch eine Koagulationsmarkierung mittels der ableitenden Glas-Platin-Elektrode und anschließender histologischer Bewertung gesichert. Nur diejenigen Neurone wurden markiert, die auch noch nach Immobilisierung der Katzen rhythmisch tätig blieben. Es wurde vermutet, daß an diesen Neuronen die vagalen Afferenzen direkt umschalten, entsprechend den Kennt-

nissen, die auf der Grundlage der Ausschaltexperimente zusammengetragen waren. Diese Hypothese wurde im Sinne der Befunde von v. HOLST zur gleitenden Koordination (1939) (Untersuchungen über Gesetzmäßigkeiten der Entladungszeiten seriell gekoppelter Neuronenverbände) diskutiert und dieser Neuronenpopulation unmittelbar ventrolateral vom Tr. solitarius gelegen; die Aufgabe eines "frequenzmodulierenden Einflusses" auf das "weit ausgebreitete Gesamtsystem" respiratorischer Neurone zugeordnet.

Im gleichen Jahr publizierte TORVIK (1957), daß Degenerationen contralateraler, großer und mittelgroßer Neurone im Bereich des ventrolateralen Nucl. tractus solitarii auftreten, wenn ein ventrolateraler Quadrant des Rückenmarks durchgeschnitten wird. Damit war auch die spinale Projektion dieser Struktur erstmals gezeigt worden.

Die bis heute als grundlegend zu betrachtende funktionelle Analyse dieser Struktur wurde von v. BAUMGARTEN und KANZOW (1958) und im Anschluß mit zusätzlicher histologischer Analyse von v. BAUMGARTEN, BALTHASAR und KOEPCHEN (1960) geleistet. Die Untersuchungsergebnisse basieren in der ersten Arbeit auf 34 Katzen, die unter N_2O -Narkose decerebriert oder als encéphale isolé präpariert bzw. mit Chloralose/Urethan narkotisiert wurden. Die zweitgenannte Arbeit fußt auf Untersuchungen an 110 Katzen, 2 Affen, 3 Hunden und 41 Kaninchen unter Nembutal-Narkose bzw. im encéphale-isolé-Status. Die Untersucher fanden in der genannten Region zwei unterschiedliche Typen inspiratorischer Neurone, die unter der Bedingung der Spontanatmung phasengleich entladen und zeitlich streng zur Phrenicusaktivität korreliert sind. Eine Dissoziation des Verhaltens konnte dadurch erreicht werden, daß bei intakten Lungendehnungsafferenzen während der Inspirationsphase eine Lungeninflation vorgenommen wurde. Derjenige Neuronentyp, der dabei gemeinsam mit dem Phrenicus gehemmt wurde, wurde als R_α -Neuron definiert. Diese Neurone konnten auch in Expiration, also ihrer Entladungspause, durch Lungeninflation in dem Sinne gehemmt werden, daß die erwartete nächste Entladung ausblieb bzw. verzögert wurde.

Der zweite Typ respiratorischer Neurone zeigte gegenüber den R_{α} -Neuronen ein reziprokes Verhalten unter Lungendehnung. Ihre Aktivität besteht unter Lungendehnung fort bzw. setzt bei einer Lungeninflation in Expiration sofort ein. Die Dauer der Entladung hängt dabei von der Dauer der afferenten vagalen Erregung ab. Da diese rhythmischen Aktivitäten auch unter Succinylcholinwirkung bei O_2 -Diffusionsatmung aufrechterhalten sind, konnten sie als neuronale Erregungen (gegenüber afferenter Aktivität peripheren Ursprungs) identifiziert werden. Diese Neurone wurden als R_{β} -Neurone definiert. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß bei synchroner Ableitung eines R_{β} -Neurons und einer expiratorischen Einheit beide ein reziprokes Entladungsverhalten (im Sinne des Alles oder Nichts) unter Spontanbedingungen wie auch unter künstlichen Lungendehnungen in Expiration zeigen. Somit konnte eine Hemmung der expiratorischen unter inspiratorischer Aktivität gezeigt werden, jedoch blieb der Nachweis der hypothetischen Kausalbeziehung aus. Von besonderem Interesse sind die intrazellulären Ableitergebnisse an 4 Zellen dieses Kern. Es konnten langsame Membranpotentialschwankungen in Richtung Depolarisation gezeigt werden, die dem Entladungsbeginn vorausseilen und somit Schrittmacherpotentialen des Erregungsleitungssystems am Herzen ähnlich sind. Dieser Befund konnte von SALMOIRAGHI und v. BAUMGARTEN (1961) in 51 Versuchen durch sieben intrazelluläre Ableitungen an Neuronen des infrasolitären Kerns und einem expiratorischen Neuron erhärtet werden. Der Befund wurde im Sinne einer Starter- oder Schrittmacherfunktion des Kernes gedeutet. Die histologischen Befunde zeigten, daß in diesem "inspiratorischen Kern" ein dreidimensionales Flechtwerk von Neuronen vorliegt. Dabei konnten auch morphologisch zwei insbesondere durch ihre Größe unterschiedene Neuronentypen identifiziert werden. Beidseits wurden jeweils 120-140 große, zipfelige Zellen gefunden, die hypothetisch als R_{α} -Neurone angesehen wurden. Der zweite, kleinere Zelltyp innerhalb dieses Kerns wurde dem R_{β} -Neuron zugeordnet. Die rostro-caudale Erstreckung der Neuronenpopulation wurde mit mindestens 2 mm angegeben. Homologe Kernbildungen konnten auch bei Hunden, Kaninchen und beim Rhesusaffen, aber auch am Menschen, nachgewiesen werden. Durch Faserdegenerationsexpe-

perimente wurden afferente Vagusfasern zu diesem Kern identifiziert. Durch chronische halbseitige Transektionen auf der Höhe von C₂ an einem Affen und 41 Katzen konnten Zelldegenerationen der vermutlichen R_α-Zellen beobachtet werden, die sowohl ipsi- als auch contralateral anzutreffen waren, so daß diese Neurone

- 1) als bulbospinal anzusehen sind und
- 2) mit gekreuzten und
- 3) mit ungekreuzten Fasern wahrscheinlich zu den Phrenicus-Motoneuronen ziehen.

Diese Ergebnisse konnten in Anlehnung an den von RENSCHAW (1946) für das Rückenmark gezeigten kleinen intrazentralen Hemmreflexbogen analog modellhaft interpretiert werden: Die Tatsache der synchronen Entladung von R_α- und R_β-Zellen legt eine fördernde Verbindung von den R_α- zu den R_β-Zellen nahe, während die Hemmung der R_α-Zellen unter Lungendehnung bei gleichzeitiger Förderung der R_β-Zellen eine Hemmung der R_α- durch die von der Vagusafferenz geförderten R_β-Zellen plausibel erscheinen läßt, zumal diese unter Kontrollbedingungen (bei intaktem Vagus) die Aktivitätsphase der R_α-Zellen um 100-200 ms überragten, worin sich die neuronal codierte Information über den Lungendehnungszustand - in Abgrenzung zum hypothetischen R_α-Erregungszufluß - zu erkennen gibt. Da die Aktivität der R_β-Neurone auch ohne Lungendehnungsafferenzeingang sich inspiratorisch entwickelt, könnte in diesem Kern der autonome Rhythmusgenerator auf der Basis einer rückwirkenden Hemmung bulbospinaler überpropriobulbare Neurone lokalisiert sein, wobei letztere den Erregungsüberschuß dämpfen, ohne die synchrone Aktivität der bulbospinalen zu unterbinden. Die "Erregungslöschung der R_α-Neurone" durch die R_β-Neurone halten die Autoren für weniger wahrscheinlich, da mit zunehmender Hemmung der R_α-Neurone die R_β-Neurone selbst zuwenig Aktivität erhielten, um hemmen zu können. In diese Hypothese fügen sich auch die intrazellulären Ableitergebnisse ein. Sinngemäß fällt den R_β-Neuronen die pneumotaktische Funktion zu. Ein pontiner pneumotaktischer Mechanismus wurde von den Autoren als entbehrliches Modell bezeichnet.

Die hypothetische Schrittmacher-Funktion dieser Zellen als auch das Modell einer reziproken Hemmung zwischen inspiratorischen und expiratorischen Neuronen erforderte die Aufklärung bzw. Differenzierung der strukturellen und funktionellen Beziehungen dieser Neurone, sowohl intrabulbär zu anderen respiratorischen Neuronen als auch zum efferenten und afferenten Schenkel der Atmungsinnervation. Dabei erwies sich die Kombination der Ableitmethode (intra- oder extrazellulär mit neuen neurophysiologischen Methoden der antidromen Testung und antidromen bzw. lokalen Anfärbung des Axons samt Zelle (s. auch Methodenteil) als weiterführend und hilfreich.

Der "v. BAUMGARTEN'sche Kern" (Nucl. parasolitaris (ALLEN, 1923), "inspiratorische Kern" (v. BAUMGARTEN et al., 1957)), dorsale respiratorische Gruppe der angelsächsischen Literatur und "undescribed nucleus lateral to the fasciculus solitarius" (MELLUS, 1902-1903) wird vom Autor fortan Nucl. infrasolitaris (N.i.s.) genannt und somit gegen die von OLSZEWSKI et al. (1954) als "retroambigual" bezeichnete Population sowie gegen den sensiblen Kern des Tractus solitarius (N.t.s.) abgegrenzt.

1.3.0. Die neuronalen Verbindungen des Nucleus infrasolitaris

1.3.1. Die efferenten Projektionen

NAKAYAMA und v. BAUMGARTEN (1964) untersuchten in zwei Folgepublikationen die spinalen Projektionen respiratorischer Neurone mittels antidromer Reizung an 53 Katzen in Nembutalnarkose oder im Decerebrierungsstatus. Die Untersuchung basiert auf 47 inspiratorischen und 18 expiratorischen Neuronen, die antidrom getestet wurden. Der Reizort lag zwischen C₅ bis C₁, die extrazelluläre Ableitelektrode infrasolitär oder retroambigual (expiratorische Neurone).

Folgende Ergebnisse wurden erbracht:

- 1) Etwa 50% der R _{α} - und R _{β} -Zellen haben direkte spinale Projektionen.
- 2) Mehr als 50% der inspiratorischen Bahnen kreuzen auf die Ge-

genseite und verlaufen vorwiegend im ventralen Teil des Seitenstranges.

- 3) Sämtliche expiratorischen Bahnen kreuzen auf die Gegenseite und verlaufen im Vorderseitenstrang.
- 4) Die Neurone verfügen jeweils über ein Axon (Leitungsgeschwindigkeit im Mittel 40 m/s), das im Falle des Kreuzens auf die Gegenseite rostral des Cervicalmarkes kreuzt. Der überraschende Befund dieser Untersuchung liegt in der Beobachtung, daß die R_{β} -Zellen eine spinale Projektion aufweisen, was mit dem Modell von v. BAUMGARTEN und KANZOW (1958) nicht in Einklang zu bringen ist.
- 5) Die inspiratorischen Ableitungen ergaben sowohl mitten im Gebiet des Nucl. tractus solitarius als auch medial, basal und lateral davon liegende antidrom erregte Einheiten.
- 6) Die antidrome Invasionsbereitschaft ist während der Spontanentladungszeit am größten, geringer unmittelbar vor dieser Zeit, am kleinsten nach den Entladungsperioden. (Diese Beobachtung paßt gut zu dem Verlauf der Membranpotentialschwankungen, die SALMOIRAGHI und v. BAUMGARTEN (1961) beschrieben haben.)
- 7) Die inspiratorischen Neurone sollen untereinander exzitatorische synaptische Verbindungen aufweisen, weil eine Vermehrung der antidrom erregten Einheiten durch Erhöhung der Reizstärke zur antidromen Entladung führte, die bei geringerer Reizstärke in Expiration nicht auslösbar war.
- 8) Die expiratorischen Neurone hemmen reziprok die inspiratorischen.

BIANCHI (1971) und BIANCHI et al. (1971) fanden im N.i.s.-Bereich 24 inspiratorische Neurone, von denen 22 bulbo-spinal waren. Zwei weder von spinal noch vagal erregbare Zellen lagen untypisch außerhalb des N.i.s.

BIANCHI fand die spinalen Bahnen ebenfalls ventrolateral und ventromedial. Die große Mehrheit der Axone kreuzt vor dem Abstei-

gen ins Rückenmark, 7% steigen ipsilateral ab. Es konnten sechs N.i.s.-Neurone untersucht werden, vier davon konnten caudal von C₈-Th₁ nicht mehr antidrom erregt werden, die anderen aber noch von der Höhe Th₃-Th₄. Dieser Befund legt nahe, daß die N.i.s.-Neurone nicht nur zu den Phrenicustomotoneuronen ziehen, sondern auch zu denen der Interkostalmuskeln. Die Leitungsgeschwindigkeit der Axone der N.i.s.-Neurone wurde zu 30-48 m/s errechnet und stimmt größenordnungsmäßig mit den Befunden von v. BAUMGARTEN und NAKAYAMA (1964) überein. Eine Differenz im Ergebnis betrifft die Prozentzahl der antidrom erregbaren, also bulbospinalen N.i.s.-Neurone. BIANCHI findet fast 100% antidrom erregbarer Neurone in diesem Kern und führt diese Differenz auf die Nembutalnarkose von NAKAYAMA und v. BAUMGARTEN zurück. Die Vorzugslokalisation inspiratorischer Neurone im N.i.s. wird von BIANCHI et al. nochmals ausdrücklich bestätigt und gegen die retroambiguale inspiratorische Population abgegrenzt.

In einer ausführlichen Studie publizierten v. EULER et al. (1973 a/b) weitere Untersuchungen auch über die efferenten Verbindungen des N.i.s. Dabei fanden sie an 62 inspiratorischen Neuronen, die vom contralateralen Vorderseitenstrang antidrom getestet wurden, 40 "1:1-Antworten" auf die Reize. Der Prozentsatz der antidrom erregbaren, gekreuzt verlaufenden Zellen lag also deutlich unter dem von BIANCHI. Wichtiger aber ist der Befund, daß diejenigen Zellen, die von spinal aus antidrom erregbar waren, sich nicht vom Vagus her erregen ließen. Damit widersprechen v. EULER et al. den antidromen Testergebnissen von NAKAYAMA und v. BAUMGARTEN (1964) und BIANCHI (1971), die auch die R_β-Zellen von spinal her erregen konnten. Von EULERS Befunde unterstützen somit das v. BAUMGARTEN'sche Modell der renshawähnlichen, propriobulbären R_β-Hemmung. Die Befunddifferenz wurde auf Verbesserungen der Elektrodentechnik zurückgeführt. Die Versuchstiere standen unter Nembutalnarkose, während BIANCHI Chloralose-Urethan verwendet hatte. Diesbezügliche pharmakologische Auswirkungen auf die Befunderhebung sind qualitativ wie quantitativ schwer abschätzbar.

COHEN et al. berichteten 1974 über Kreuzkorrelationen von Aktivitäten zwischen N.i.s.-Neuronen und beiden Phrenici. Dabei fanden sie, daß zwei Drittel der efferenten Erregungen nach contralateral gekreuzt verlaufen, was sich in die vorhandenen Ergebnisse anderer Autoren einfügt. Die Verzögerung des Aktivitätsbeginns zwischen bulbärer neuronaler Einheit und Nerv betrug 1,5-2,4 ms, das Maximum der contralateralen Welle lag im Kreuzkorrelogramm nur 0,4-1,4 ms später. Die Korrelationen zwischen Einheit und *ipsilateralem* Phrenicus waren häufig wenig signifikant. In den Fällen erkennbarer Korrelationen ergab sich eine Verzögerung gegenüber der contralateralen Phrenicusaktivität von 0,6-0,8 ms. Bei N.i.s.-Stimulationen durch die Ableitelektrode konnten überraschend Hemmungen der ipsilateralen Phrenicusaktivität bei gleichzeitiger Förderung der Gegenseite registriert werden. Die Autoren sind von einer monosynaptischen Übertragung der neuronalen Aktivität auf die Phrenicustomotoneurone der Gegenseite überzeugt, lassen aber maximal eine weitere Synapse (hypothetisch im Bereich der Phrenicus-Motoneurone) zu. Bei den ipsilateralen Projektionen werden eine oder sogar mehrere zwischen-geschaltete Synapsen diskutiert. Diese synaptischen Verbindungen wurden modellhaft als fördernde Verbindungen der N.i.s.-Neurone beider Seiten *untereinander* in Obexhöhe angesehen, so daß ipsilaterale Projektionen über den "Umweg" des kreuzenden contralateralen Neurons zustandekämen. KALIA (1977) findet in ihren Peroxydasefärbungen im "Nucl. tractus solitarius" (gemeint ist auch der infrasolitäre Bereich respiratorischer Neurone) keinen Anhalt für derartige axonale Querverbindungen. Die Aussagekraft dieser Untersuchung erscheint begrenzt, da die Aussagen auf Verzögerungs-(delay-)messungen beruhen. Diese sind aber im streng neurophysiologischen Sinne nur dann aussagekräftig, wenn ein Kriterium der Zusammengehörigkeit zweier zu korrelierender Messungen vorliegt. Im vorliegenden Fall aber kann die gemessene Phrenicusaktivität auch von der retroambigualen inspiratorischen Population stammen. Da die Vermutung über ein gleichzeitiges Einsetzen aller inspiratorischen Neurone zu einem Zeitpunkt unbegründet ist und der relative Zeitpunkt des Entladungsbeginns des zufällig abgeleiteten Neurons zur Gesamtpopulation inspiratori-

scher Neurone nicht ermittelt wurde (bzw. werden kann), sind breite Fehlergrenzen einzuräumen.

Die von MERRILL (1974) zusammenfassend vorgetragenen Untersuchungen sowie weitere nachfolgende beziehen sich nur auf den Nucl. retroambigualis und seine efferenten Verbindungen. Diese Ergebnisse finden hier keine Berücksichtigung.

Durch antidrome Reizungen (s.u.) konnten BERGER et al. (1976) die gekreuzten Bahnen der R_{α} -Efferenzen erneut belegen. Für R_{β} -Efferenzen fand diese Untersuchung keinen Anhalt. Die Ergebnisse beziehen sich auf die mit Chloralose-Urethan narkotisierte Katze.

HILAIRE et al. (1976) testeten antidrom von C_2 aus die efferenten Verbindungen inspiratorischer Neurone im N.i.s. und im Nucl. retroambigualis und untersuchten die Laufzeiten orthodromer Erregungen zwischen Ursprungsort, Phrenicuswurzel (C_5) und Intercostalnerven (Th_4 - Th_{10}) an der Katze. Sie fanden heraus, daß

- 1) 80% der N.i.s.-Neurone spinale Projektionen (kreuzend) aufweisen,
- 2) ihre retrograde Aktivierung im Mittel 0,3 ms schneller erfolgt als die der retroambigualen Population,
- 3) keines der N.i.s.-Neurone von den Intercostal-Motoneuronen aus erregt werden konnte,
- 4) 93% monosynaptisch zu den Phrenicusmotoneuronen ziehen, während
- 5) 7% unbekannte Projektionen aufwiesen (1 von 18 Neuronen).
In der N.i.s.-Region wurden keine proprio-bulbäre Neurone gefunden.

Somit ist die Frage nach der Intercostalinnervation durch eine N.i.s.-Ursprungsaktivität erneut problematisiert, ebenso die Frage, ob R_{β} -Neurone als proprio-bulbäre Neurone existieren.

BERGER berichtete 1977 über 200 untersuchte Neurone des N.i.s.

Er fand, daß die meisten dieser Zellen, sowohl R_{α} - als auch R_{β} -Neurone, spinale Projektionen zeigen (77% der R_{α} - und 83% der R_{β} -Neurone). Über die modellhafte Integration dieser Befunde siehe unten.

Diesem Befund stimmen LIPSKI et al. (1977) zu, die antidrome Testungen von durch Lungendehnung bei intakten Vagi identifizierten R_{α} - oder R_{β} -Neuronen vom Rückenmark aus vornahmen (s.a.u.).

Anatomische Chromatolyse-Untersuchungen führten bereits TORVIK (1957) zu dem Schluß, daß ventrolaterale Anteile des Nucl. tractus solitarius in den contralateralen Funiculus lateralis des Rückenmarkes projizieren, was 1976 von KALIA bestätigt werden konnte.

Untersuchungen von KALIA (1977) mit der Meerrettich-Peroxydase-Methode (siehe auch unten im Methodenteil) legen nahe, daß efferente Innervationen vom infrasolitären Kerngebiet zum Kölliker-Fuse-Nucleus und zum Nucl. parabrachialis medialis der ipsilateralen, in geringerem Umfang auch der contralateralen Seite aufsteigen. Die Trennschärfe dieser Untersuchung ist jedoch gering, da die Peroxydaseapplikationsorte nicht genügend umgrenzt sind. Die N.i.s.-Projektion zu lateralen Anteilen des Nucl. parabrachialis und zum Kölliker-Fuse-Nucleus konnte histochemisch auch von KING (1978) gezeigt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam SESSLE (1973), indem er durch pontine Stimulationen antidrome Erregungen im N.i.s.-Bereich nachweisen konnte.

MOREST (1967) konnte neuroanatomisch ipsilaterale Verbindungen zwischen N.i.s. und Nucl. retroambiguus sowie ambiguus nachweisen, die als Substrat der Entladungskoordination dorsaler und ventraler inspiratorischer Neurone gelten könnten. Dieses Ergebnis konnte von MERRILL (1975) neurophysiologisch bestätigt werden, wobei er eine umgekehrte Innervationsrichtung ausschloß.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß folgende Erkenntnisse als gut belegt angesehen werden können:

- 1) Die Mehrzahl der Axone von bulbospinalen N.i.S.-Neuronen kreuzt im unteren Hirnstamm zur Gegenseite.
- 2) Die Fasern laufen in ventralen Anteilen des Seitenstranges.
- 3) Ihre Leitungsgeschwindigkeit liegt bei etwa $\bar{v} = 40$ m/s.
- 4) N.i.s.-Neurone projizieren auch zu den retroambigualen respiratorischen Neuronen und zum Nucl. ambiguus.

Als strittig hingegen sind folgende Punkte anzusehen:

- 1) Der propriobulbäre bzw. bulbospinale Charakter der R_{β} -Neurone,
- 2) die Projektion efferenter Fasern zu den Intercostalmotoneuronen,
- 3) die monosynaptische Innervation der spinalen Motoneurone.

Als ungenügend belegt ist anzusehen, daß

- 1) die ipsilaterale spinale Projektion durch bulbäres Kreuzen der Ursprungsaktivität auf ein contralaterales (wiederum kreuzendes) Neuron zustande kommt,
- 2) N.i.s.-Axone zum Nucl. parabrachialis medialis und Kölliker-Fuse-Nucleus ziehen.

1.3.2. Die afferenten Erregungszuflüsse

Die Darstellung dieses Punktes unterliegt besonderen Schwierigkeiten, da das vorliegende Untersuchungsmaterial nur zum Teil neurophysiologischen Untersuchungen entstammt. Das bedeutet, daß das Hauptaugenmerk der Untersucher (Neuroanatomen insbesondere) auf dem Nucl. tractus solitarii ruhte, während der Subnucleus N.i.s. nur dann Erwähnung findet, wenn dessen Existenz bzw. funktionelle Bedeutung von der Respirationsforschung her bekannt ist. Jedoch ließ sich feststellen, daß selbst diejenigen Untersucher, die unmittelbar mit der Problematik vertraut und mit diesbezüglicher Fragestellung Untersuchungen anstellten - trotz der strukturellen Differenzierungsarbeit von v. BAUMGARTEN et al. (1960) - Nucl. tractus solitarii und N.i.s. nicht unterschieden (Beispiel: KALIA, 1977). Somit werden nur solche Publikationen herangezogen,

deren Autoren

- 1) mit der Ableitmethode das Substrat ihrer Untersuchung identifizierten (Atemrhythmus, Lungendehnungsreaktion)
oder
- 2) zumindest ausdrücklich einen ventrolateralen oder unmittelbar ventralen "Anteil" des Nucl. tractus solitarii als Substrat der Untersuchung bezeichneten oder miteinbezogen
oder
- 3) Koordinaten der Neurone benannten, die den N.i.s. miterfassen.

Die Problematik des lokalisatorischen Bezugspunktes wird deutlich durch Untersuchungen am nicht narkotisierten, decerebrierten Tier. So publizierten 1969 HUKUHARA et al. in einer Studie an über 2000 respiratorischen Hirnstammneuronen, daß sie *keine* besondere topische Gliederung weder für in- bzw. expiratorisch tätige Neurone noch eine Vorzugslokalisation im Sinne des N.i.s. durch die Ableitung bestätigen konnten. Diese Gliederung konnte von HUKUHARA nur unter Narkose beobachtet werden. Damit ist die Vorzugslokalisation, also auch die klassische Zentrentheorie, problematisiert, die untrennbar mit der Vorstellung der Existenz morphologisch und funktionell determinierbarer Verschaltungen der "Zentren" untereinander oder mit Afferenzen anderer Herkunft verknüpft ist. Die Funktionalisierung des Begriffs "Kern" - beobachtet wird im histologischen Bild die lokale Häufung von Neuronen bestimmter differenzierbarer Beschaffenheit - bedingt eine Hypothesenbildung, die das LUMSDEN'sche Zentren-Modell der Rhythmusentstehung im Sinne eines Relaismodells fortsetzt. Der Tatsache der besonderen Lagebeziehungen der Nuclei im unteren Hirnstamm zur Formatio reticularis und der von daher ableitbaren Hypothese einer divergierenden, unspezifischen Erregungsausbreitung neuroanatomisch bezeichneter afferenter Systeme, wurde bisher im Bereich der Neurophysiologie respiratorischer Neurone wenig Beachtung gezollt. Erst v. EULER et al. (1973a) und KREUTER et al. (1977) stellten feinstrukturelle Untersuchungen vor, die die möglichen Verbindungen des einzelnen, gefärbten respiratorischen

Neurons - also nicht mehr eines ganzen "Kerns" - zum Inhalt hatten und somit mögliche dendro-dendritische und andere Verbindungen der Zelle mit ihrer ganzen unmittelbaren Umgebung. Somit muß bei den neuroanatomischen Ergebnissen, die sich mit Ausnahme der Arbeit von v. BAUMGARTEN et al. (1960) sowie v. EULER et al. (1973a/b) nicht auf die definierte Struktur N.i.s. beziehen, ein Vorbehalt angemerkt werden.

1.3.2.1. *Vagale Lungendehnungsafferenzen*

Die von v. BAUMGARTEN et al. (1958, 1960) beschriebene N.i.s.-Funktion fußt auf der funktionellen Beobachtung einer Lungendehnungsaffferenz zu den R_{β} -Zellen. Diese Affferenz konnte durch Degenerationsexperimente auch morphologisch gezeigt werden. Jedoch ließ sich der selektive vagale Erregungszufluß zu den R_{β} -Zellen morphologisch nicht zeigen.

Erst kürzlich gelang es CAMERER et al. (1978) und RICHTER et al. (1978), durch intrazelluläre Ableitungen an antidrom als propiobulbär getesteten Neuronen durch orthodrome Lungendehnungsfaser-Reizung und Latenzmessungen den Beweis zu liefern, daß die Lungendehnungsafferenzen einen monosynaptischen, erregenden Eingang zu den R_{β} -Zellen haben. Dieser Befund bestätigte die extrazellulären Ableitbefunde von v. EULER et al. (1973a), die durch antidrome Latenzmessungen an "vagalen, inspiratorischen Neuronen" eine direkte Vagusaffferenz wahrscheinlich gemacht hatten. Die Existenz eines direkten lungendehnungsaffferenten Erregungszustromes zu den N.i.s.-Neuronen von verschiedenen Autoren konnte seit den Untersuchungen von v. BAUMGARTEN et al. (1958) mehrfach gezeigt oder wahrscheinlich gemacht werden, so durch COTTLE (1964) durch neuroanatomische Degenerationsexperimente, COHEN (1969) durch Ableitexperimente an respiratorischen Neuronen und Lungendehnungstests, BIANCHI et al. (1975) durch Lungendehnungstest an antidrom getesteten N.i.s.-Neuronen, GROMYSZ (1976) durch Vagusstimulation bei gleichzeitiger Ableitung und Latenzkontrollen, KALIA (1977) durch ipsilaterale Anfärbung des Ganglion nodosum bei einseitiger Meerrettich-Peroxydase-Applikation im N.i.s.-Bereich, BATSEL et al. (1978) im Stimulations- und Ableitexperiment. Über die möglichen funktionellen Aussagen und Überlegungen s. unten.

1.3.2.2. *Afferenzen ohne funktionelle Zuordnung*

Diese Afferenzen konnten in verschiedenen Hirnnerven gezeigt werden. Methodisch wurde das Ableitexperiment mit dem Stimulationsexperiment verbunden. Dabei wurden sowohl adäquate Reize - mechanische oder chemische - im Innervationsgebiet des Nerven gesetzt oder der Nerv elektrisch gereizt bzw. neurohistologisch untersucht. Folgende Nerven wurden funktionell als Afferenzen zum N.i.s. bzw. der "ventralen" oder "ventrolateralen Region des Nucl. tractus solitarii" identifiziert:

- 1) N. laryngeus superior (nervi vagi) (Larynxafferenz); BERGER et al. (1976), BERGER (1977), SESSLE (1973);
- 2) Ramus pharyngeus nervi vagi (Pharynxafferenz); SESSLE (1973);
- 3) N. ethmoidalis (Ast des N. nasociliaris nervi ophthalmici nervi trigemini, Nasenschleimhautafferenz); BATSEL et al. (1978);
- 4) N. glossopharyngeus (Zungen- und Pharynxafferenz); v. BAUMGARTEN et al. (1960), COTTLE (1964), SESSLE (1973), BATSEL et al. (1973).

Die Untersuchungen zu diesen Hirnnervenafferenzen waren so motiviert, daß die plausible Hypothese untersucht wurde, daß insbesondere die respiratorischen Schutzreflexe bzw. der "Suchreflex" (sniff-reflex, inspiration reflex), der sich durch nasopharyngeale Mucosa-Stimulation an der Katze auslösen läßt, ihren Reflexweg über die respiratorischen Neurone nehmen und dort fördernde und hemmende Effekte an respiratorischen Neuronen erkennen lassen.

1.3.2.3. *Afferenzen mit funktioneller Zuordnung*

1.3.2.3.1. Pressorezeptorische Afferenzen

- a) im Sinusnerven,
- b) im N. depressor.

Diese Befunde wurden von CRILL et al. (1968) durch intrazentrale Reizung im Nucl. tractus solitarii, aber auch seiner "subnuclei" erhoben. Dabei konnten antidrome Aktionspotentiale von Fasern

abgeleitet werden, die von den Autoren für pressorezeptorische Afferenzen gehalten wurden. Ebenfalls in der "ventrolateralen" Portion des Nucl. tractus solitarii konnten McALLEN et al. (1972) bis zu 4 mm lateral der Mediosagittalebene nicht spontan atemrhythmische Neurone finden, die auf Dehnung eines ipsilateralen Carotisblindsackpräparates reagierten.

Persönliche Kommunikation mit SCHULZ, LANGHORST und LAMBERTZ ergab, daß sie inspiratorische Neurone mit pressorezeptorisch moduliertem Entladungsmuster beobachtet haben.

1.3.2.3.2. Chemorezeptorische Afferenzen im Sinusnerven

Ebenfalls chemorezeptorische Afferenzen konnten McALLEN et al. (1972) indirekt wahrscheinlich machen, indem Neurone, die auf Carotisblindsackdehnung nicht, jedoch auf elektrische Reizung des Sinusnerven reagierten, insgesamt 9 von 36, gefunden wurden. Dieser Befund wurde von DAVIES et al. (1973) durch orthodrome Testung mit Latenzmessungen bestätigt, die an funktionell (Hypoxie) getesteten Neuronen vorgenommen wurden. 26 von 98 getesteten Neuronen reagierten auf Sinusnervstimulation. LIPSKI et al. (1976) bestätigten die Chemoafferenz, jedoch zeigten Untersuchungen derselben Autoren (1977), daß eine direkte Chemorezeptorenwirkung unwahrscheinlich ist.

1.4.0. Die Kritik des N.i.s. als rhythmogenes Substrat

Die Befunde von v. BAUMGARTEN et al. (1957, 1958, 1960) hatten über die Klärung der neuronalen Verbindungen des N.i.s. hinaus eine Hauptintention aller weiteren Untersucher dieser Struktur ausgelöst: Es galt, das im R_{β} - R_{α} -Modell niedergelegte, grundlegende Konzept eines inspirationsbegrenzenden Mechanismus zu differenzieren, zu modifizieren, gegebenenfalls zu falsifizieren.

Diese Funktionsuntersuchung des Kernes selbst ist deshalb von so ausschlaggebender Bedeutung für die Rhythmogeneseforschung, da sein unmittelbares Beteiligtsein an der peripheren Ateminnervation gezeigt war und somit eine unmittelbare Wirkung seiner Ak-

tion auf die Atmung. Dieser Befund bedeutete das Erreichen einer neuen Erkenntnisstufe in der Rhythmogeneseforschung, die bis dahin kein belegtes neurophysiologisches Modell für die Verschaltung des Hering-Breuer-Reflexes geben konnte. Bis zu diesem Zeitpunkt waren die Bemühungen, das Zentrenmodell der Rhythmogenese auf neurophysiologischer Grundlage zu verifizieren, nicht über das Stadium neuer hypothesenfähiger Befunde hinausgekommen, ohne dabei ein vorhandenes Modell zu belegen. So wurde der Abschaltmechanismus der Inspiration indirekt über die Phasenzugehörigkeit der Entladungen pontiner Neurone zum Atemrhythmus (COHEN et al., 1959) oder Störung desselben im Reiz- oder Destruktionsexperiment (s.o.) zu erklären versucht. Der Befund, daß die R_{β} -Neurone auch nach Vagotomie tätig bleiben, konnte dieser Struktur die Funktion des "pneumotaktischen Zentrums" zufallen lassen, dessen atemrhythmische Aktivität erst 1976 von FELDMAN et al. als vagusabhängig erkannt wurde. Darüberhinaus hatten v. BAUMGARTEN et al. (1960) und SALMOIRAGHI et al. (1961) schrittmacherähnliche Potentialschwankungen im N.i.s. nachgewiesen und somit eine noch weiter reichende Qualität der Struktur in die Diskussion gebracht: Die Fähigkeit, den Atemrhythmus autonom zu bilden. Somit kann die vollständige Aufklärung der N.i.s.-Funktion den Schlüssel zum Rhythmogeneseproblem bedeuten. Dennoch ist die vorliegende Literatur nicht umfangreich und in ihrer Gesamtaussage widersprüchlich. Es zeichnet sich seit der Mitte der 70er Jahre eine intensivere Orientierung der Untersuchungen auf diese Problematik ab.

1.4.1. Die Diskussion der R_{β} -Hemmungshypothese

Der hypothetische propriobulbäre Charakter der R_{β} -Neurone ist nur durch die Untersuchungen von v. EULER et al. (1973a/b) durch die fehlende zusätzliche Erregbarkeit der spinal antidrom erregbaren Zellen durch die Vagusafferenz belegt worden, ebenso durch RICHTER et al. (1978), die R_{β} -Neurone von spinal her nicht erregen konnten, nahegelegt wurde er durch BERGER et al. (1976), jedoch vom selben Autor 1977 wieder in Frage gestellt. COHEN (1969) sowie COHEN et al. (1974) ließen in ihren Untersuchungen die Frage nach dem propriobulbären Charakter der R_{β} -Neurone offen. Größer

ist die Gruppe derjenigen Autoren, die mit ihren antidromen Testungen den bulbospinalen Charakter der R_{β} -Neurone zeigten, so NAKAYAMA et al. (1964), BIANCHI (1971), BIANCHI et al. (1973), HILAIRE et al. (1976), BERGER et al. (1977) sowie LIPSKI et al. (1977). Es ist nicht möglich, gegensätzliche Befunde der verschiedenen Autoren nach objektivierbaren Kriterien zu gewichten, nur bleibt zu berücksichtigen, daß die Methoden der elektronischen Messung von Latenzen und die Abbildung von Spikeauslöschungen im Kollisionstest elektrophysiologisch so weit ausgereift sind, daß der wiederholte Irrtum mehrerer Forschergruppen zumindest unwahrscheinlich erscheint. Wahrscheinlicher ist vielmehr, daß diejenigen, die einen positiven Befund mehrfach reproduzieren konnten, einen objektiven Befund beschreiben, der das negative Ergebnis als solches nicht widerlegt, sondern erweitert. Somit darf die Hypothese der renshawähnlichen R_{β} -Hemmung als in Frage gestellt betrachtet werden, da bei spinaler Projektion dieser Zellen eine Innervation der Phrenicuskotoneurone erfolgen sollte und somit eine Inspiration durch Lungendehnung, die das definitorische Kriterium der durch sie geförderten R_{β} -Zelle darstellt. Diese inspiratorische Reaktion existiert bei rascher, tiefer Inflation im Sinne des HEAD'schen Paradoxreflexes (1889). Die mögliche Funktion dieser Neurone könnte somit darin liegen, diesen Reflex efferent zu gewährleisten (COHEN, 1969). Andererseits ist es möglich, daß die R_{β} -Hemmung synaptisch auf spinaler Ebene erfolgt, während sie auf bulbärer Ebene durch Axon-Kollaterale vermittelt wird. In den histologischen Untersuchungen von v. EULER et al. (1973a) wurden insgesamt 10 ipsilaterale N.i.s.-Neurone mit Procion Yellow dargestellt, nachdem sie abgeleitet und funktionell getestet waren. Dabei wurde der Radius des Dendritenbaumes jeder Zelle zu 200 μm gemessen. Von diesen Befunden her wäre eine Verbindung zwischen als R_{β} -Zelle und R_{α} -Zelle getesteten Neuronen räumlich auch bei dendritischer Reizübertragung möglich. Es wurden auch Neurone in diesem Netzwerk entdeckt, die sich nicht afferent durch den Vagus erregen oder antidrom von spinal her testen ließen. Von großem Interesse wäre also, den Beweis zu führen, daß bulbospinale R_{β} -Zellen hemmend auf die Motoneurone des Phrenicus wirken. Damit wäre der scheinbare Widerspruch

zur R_{β} -Hemmungshypothese aufgehoben, jedoch noch nicht die Hemmwirkung auf die R_{α} -Neurone gezeigt. Dieser Beweis ist jedoch mit neurophysiologischen Methoden sehr schwer zu führen, da R_{β} -Neuron, spinale Axon und zugehöriges Motoneuron abgeleitet, das bulbäre Neuron selektiv erregt und andere Hemmungen, etwa von seiten der expiratorischen Neurone, ausgeschlossen werden müßten. Es liegen aber vielmehr Hinweise vor, daß die R_{β} -Neurone eine fördernde Wirkung auf die Motoneurone des Phrenicus entfalten. So konnten BIANCHI et al. (1976) an der intakten Katze zeigen, daß bei Auslösung des HEAD'schen Paradoxreflexes durch Hyperinflation nicht nur die R_{β} -Aktivität unter dem Burst (Dauer 300-800 ms) der R_{α} -Neurone sich ebenfalls stark entwickelte, sondern, daß bei fortbestehender Lungendehnung nicht nur die R_{β} -Aktivität, sondern auch eine Dauerentladung im Phrenicus niedriger Amplitude bestehen bleibt, zu einer Zeit also, in der keine anderen bulbären inspiratorischen Neurone tätig sind. Dieser diskrete Befund einer Phrenicusdauerentladung unter Hyperinflation problematisiert den Lungendehnungstest zur Identifizierung der R_{β} -Neurone, da das Inflationsvolumen, das zur Erregung dieser Zellen zu verwenden ist - ausgedrückt z.B. in ml/kg Körpergewicht des Bezugsversuchstieres - nicht definiert ist. Es ist bisher nicht untersucht, ob verschiedene Afferenzen, die die Mechanosensibilität des Atemapparates vermitteln, wie Lungendehnungs-, Lungenentdehnungs- und Irritantrezeptoren auf verschiedene Neuronentypen des N.i.s. konvergieren. Da sich die Auslösung des HERING-BREUER'schen Inspirationshemmreflexes bei Kühlung der Vagi bei Temperaturen unterbinden läßt (8°C), bei denen der HEAD'sche Inspirationsförderungsreflex noch auslösbar ist (WIDDICOMBE, 1954; WIDDICOMBE, 1967), könnte sich hierin die kühlungsbedingte Differenzierung der A_{α} - und A_{β} -Fasern der Lungendehnungsaferenzen von den dünneren der Irritant- oder Lungenentdehnungsaferenzen (A_{δ} - oder B-Fasern) ausdrücken. Dennoch braucht dieser Effekt kein qualitativer zu sein, er kann quantitativ bedingt sein, d.h. daß eine durch die relative Unschärfe der Kühlmethode bedingte quantitative Minderung der afferenten Lungendehnungsfasern diesen negativen HEAD-Reflex bedingt hat. Dann jedoch muß die Hypothese Gültigkeit besitzen können, daß die R_{β} -

Neurone - wie BIANCHI et al. (1975) experimentell zeigen konnten - als geförderte Neurone an dem Inspirationsförderungsreflex teilhaben. Ein solches Entladungsverhalten wirft aber die Frage auf, wieso die R_{α} -Aktivität sich unter diesem Reflex maximal entfalten kann, wenn der sie hemmende Mechanismus gleichzeitig eine starke Aktivierung erfährt, die der der α -Aktivität um einige 100 ms vorausseilt. Für die Hemmwirkung des β -Mechanismus spricht nur, daß das Maximum der R_{β} -Aktivität mit dem der R_{α} -Aktivität zusammenfällt (BIANCHI et al., 1975), um dann abrupt abzubrechen. Unklar bleibt auch, ob die von diesen Autoren beschriebene Aktivität des Phrenicus, die der R_{α} -Aktivierung deutlich vorausseilt, auf eine fördernde Innervation der R_{β} -Aktivität zurückzuführen ist. Da das Kollektiv der abgeleiteten Neurone dieser Autoren klein ist, sollte den implizierten Aussagen mit Zurückhaltung begegnet werden.

Finen interessanten Beitrag zur Frage der Hemmwirkung der R_{β} -Neurone leistete BERGER (1977). Diese Untersuchung kann auf ein statistisch ausreichendes Material verweisen. Er bestätigte, daß die definitionsgemäß als R_{β} -(I_{β} -)Neurone identifizierten Zellen bei Hyperinflation eine überschießende Entladung bei gleichzeitiger Inspiration zeigen. Unter den 157 inspiratorisch tätigen, abgeleiteten N.i.s.-Neuronen fand er 32 Zellen, die unter neuromuskulärer Blockade keine atemrhythmische Spontanaktivität zeigten. Diese Zellen aber konnten bereits durch kleine Inflationen erregt werden, die noch nicht zu einer Inspirationshemmung führten. Die R_{β} -Zellen zeigten ein Adaptationsverhalten gegenüber der Inflation, das bei den 32 als "P-Zellen" bezeichneten Neuronen deutlich geringer ausfiel. Ebenso konnten die P-Zellen (zwei Ausnahmen von 21 getesteten Neuronen) nicht von contralateral her spinal antidrom erregt werden, während 83% der spontan atemrhythmischen R_{β} -Neurone (29 Zellen) von contralateral aus antidrom erregbar waren. Somit entspräche die P-Zelle dem von v. BAUMGARTEN et al. (1958) geforderten propriobulbären Neuron. Weiterhin konnte BERGER zeigen, daß eine T_E -Verlängerung, die unter einem Inflationsdruck (Trachealdruck) von 2,5 cm H₂O bereits zu einer Verdoppelung gegenüber Kontrolle führt, von einer deutli-

chen Aktivität der P-Zellen, nicht jedoch der R_{β} -Zellen begleitet wird, deren Aktivität erst bei einem Inflationsdruck von 5 cm H_2O beobachtet wurde, unter dem die T_E die $T_{E\text{Kontrolle}}$ bereits um den Faktor 3 übersteigt. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß die Funktion der R_{β} -Neurone in den durch Irritantrezeptoren afferent geleiteten HEAD-Reflex darin besteht, die efferente Erregung zu formieren, während die P-Zellen die Träger der bislang den R_{β} -Zellen zugedachten Funktion sind. Diese Arbeit kommt zu folgenden Schlüssen: 1. Es gibt zwei durch ihren Projektionscharakter unterscheidbare Neuronentypen im N.i.s., die durch Lungendehnung erregt werden. 2. Die Neurone besitzen eine signifikant voneinander verschiedene Schwelle ihrer Entladung, es existiert kein Spektrum von Entladungsschwellen. 3. Eine spinale Projektion vermeintlich hemmender Aktivitäten im N.i.s. kommt unter Bedingungen der Ruheatmung nicht zustande.

Unvereinbar ist dieser Befund mit der Förderungshypothese der R_{α} -Neurone auf die R_{β} -Zellen, deren Aktivität rückwirkend zur Inspirationsbegrenzung führt, da die P-Zellen keine spontane atemrhythmische Aktivität zeigten. Es würde nach diesen Befunden dem R_{β} -Neuron die Eigenschaft eines "normalen" inspiratorischen Neurons mit hoher Entladungsschwelle und spezifischen peripheren Afferenzen zufallen. Da jedoch die phrenicussynchrone, spontane Entladung der R_{β} -Zellen auch bei kleinen Inflationen am immobilisierten Tier beobachtet wurde, schließt eine hohe Entladungsschwelle in Expiration gegenüber der Lungendehnungsafferenz nicht eine hemmende Wirkung der R_{β} -Neurone auf die R_{α} -Neurone in Inspiration aus. Dafür lieferte die zitierte Arbeit keinen Beweis, auch wenn die Beobachtungen unter den Bedingungen des HEAD-Reflexes diese R_{β} -Wirkung fraglich erscheinen lassen. Gerade die hohe Erregungsschwelle gegenüber der Inflation in Expiration könnte Ausdruck einer fehlenden Förderung der R_{β} -Neurone durch die R_{α} -Zellen sein. Kürzlich konnte von CAMERER et al. (1978) und RICHTER et al. (1978) durch intrazelluläre Ableitungen gezeigt werden, daß die R_{β} -Neurone in Expiration gehemmt werden. Dieser Befund fügt sich zwanglos in die Untersuchung von BERGER (1977) ein und erklärt das bereits 1973 von v. EULER et al. für

die Lungendehungsafferenzen beschriebene "Gating-Phänomen", das den Befund beschreibt, daß die Lungendehungswirkungen in Expiration kleiner als in Inspiration sind. Somit könnte nach den Messungen von CAMERER et al. (1978) der negative antidrome Testbefund bei den "P-Zellen" auf eine Erhöhung des neuronalen Eingangswiderstandes der R_{β} -Neurone zurückzuführen sein, so daß also keine Invasion des antidromen Spike auf das "P-Zellen"-Soma möglich war. Diese Vermutung wird unterstützt durch die Befunde von v. EULER et al. (1973b), die an "nicht vagalen" Neuronen, gemeint sind bulbospinale N.i.s.-Neurone, in der frühen Expiration keine antidrome Erregung der Zellen auslösen konnten.

Dieser Befund zeigt aber auch, daß die R_{β} -Neurone mit den "typischen" bulbospinalen inspiratorischen Neuronen eine wichtige Gemeinsamkeit verbindet: Die Hemmung in der Expirationsphase, wie sie durch RICHTER et al. (1978) durch die Methode der "negative current injection" bei intrazellulärer Ableitung deutlich auch für bulbospinale und vagale inspiratorische Neurone gezeigt werden konnte. Dieser Befund bedeutet, daß das Sistieren der R_{β} -Aktivität in Expiration nicht nur auf den Fortfall fördernder (hypothetischer) R_{α} -Aktivität und afferenter Lungendehungsfaseraktivität zurückzuführen ist, sondern ebenso auf eine aktive Hemmung durch andere (expiratorische?) Neurone. Somit erscheint die Sonderstellung der R_{β} -Neurone eingeschränkt, da die Frage aufgeworfen ist, "wozu" es der expiratorischen Hemmung eines Hemmers bedarf, der zum inspiratorischen "off-switch" beitragen soll. In diesem Licht sind die Untersuchungen von LIPSKI et al. (1977) und LIPSKI et al. (1978) von besonderem Interesse. Die Autoren bedienten sich der extrazellulären Ableitung bei antidromer Latenzmessung in Expiration. Dabei wurde eine Verkürzung der antidromen Latenz als Ausdruck einer unterschwelligen Depolarisation der abgeleiteten Zelle gewertet. Die Ableitung erfolgte an R_{α} - und R_{β} -Neuronen. Sie stellten fest, daß bei Lungendehnung in Expiration, die zur Erregung von R_{β} -Aktivität führte, die antidrome Latenz der R_{α} -Neurone abnahm. Dieser Befund legt nahe, daß es (in Expiration) keine Hemmung - eher eine Förderung - der R_{α} -Neurone durch Lungendehnung gibt. Die Autoren hal-

ten deshalb die R_{β} -Hemmungshypothese nicht weiterhin für plausibel, reflektieren jedoch nicht kritisch, wie ihr Befund grundsätzlich mit der Beobachtung eines verzögerten Einsetzens der folgenden Inspiration bei Lungendehnung in Expiration vereinbar ist.

Die Schrittmacherhypothese von v. BAUMGARTEN et al. (1960) wurde nicht experimentell bestätigt und weiterverfolgt.

1.5.0. Festlegung der eigenen Fragestellung

Nach den vorliegenden Kenntnissen über die respiratorischen inspiratorischen Neurone des Nucl. infrasolitarius waren folgende Fragen von besonderem Interesse:

- 1) Kommt dem N.i.s. eine Schrittmacher-Funktion zu?
- 2) Gibt es einen inspirationsbegrenzenden Mechanismus im N.i.s., der über die Vermittlung des HERING-BREUER-Reflexes hinausgeht?
- 3) Ist überhaupt eine kleine Zellpopulation von wenigen Hundert Nervenzellen von besonderer Bedeutung für den Atemrhythmus, da eine weitaus größere inspiratorische Population ventrolateral vom N.i.s. existiert?

Zu diesen grundsätzlichen Fragen nahm bereits 1969 KOEPCHEN orientierende Experimente am Hund vor (s. KOEPCHEN, 1974). Durch beidseitige Koagulationen der wie bei der Katze inspiratorisch tätigen Neurone der Solitariusregion und Mitzerstörung angrenzender Strukturen, wie Tr. solitarius, dorsalem Vaguskerneln und Teilen der Hinterstrangkern, konnte eine apneustische Atmung ausgelöst werden. Die suprabulbäre Herkunft des Rhythmus wurde durch Transektion des Halsmarkes gezeigt, die zu sofortigem Atemstillstand führte. Somit waren die intakten (Hirnstamm)strukturen in der Lage, auch ohne den N.i.s. einen Atemrhythmus zu generieren, dessen verlängerte und schwankende Inspirationsdauer eine Störung der Inspirationsbegrenzung repräsentiert.

Es galt, die Frage zu beantworten, ob diese Veränderungen des

Atemrhythmus ein reproduzierbares Phänomen darstellen und ob sie spezifisch abhängen von der Struktur des N.i.s. Der Klärung dieser Fragen dient die vorliegende Untersuchung an der Katze als Versuchstier.

2.0. METHODIK

2.1.0. Die experimentellen Methoden

Zur Funktionsklärung bzw. für den Informationsgewinn über neuronale Strukturen stehen der modernen Neurophysiologie drei qualitativ unterschiedliche Methoden zur Verfügung, die jeweils durch postmortale neurohistologische Studien ergänzt werden. Die sinn-gemäße Weiterentwicklung der Degenerationsmethode der Neuroanatomie hat jüngst eine vierte physiologisch-histologische Methode verfügbar gemacht. Es stehen als experimentelle Ansätze zur Verfügung:

2.1.1. Die Ableitmethode

Die Ableitmethode erlaubt durch eine Mikroelektrode das Abgreifen von Aktionspotentialen bzw. Membranpotentialen einer oder mehrerer Neuronensomata oder -axone extra- oder intrazellulär, mono- oder bipolar (GESELL, BRICKER und MAGEE, 1935).

2.1.2. Die Reizmethode

Die Reizmethode ermöglicht über eine mono- oder bipolare Mikroelektrode die künstliche Erregung von Neuronensomata oder -fasern an umschriebener Stelle im Zentralnervensystem. Dabei können die Erregungen prinzipiell durch zwei Ursachen ausgelöst werden:

- 1) Elektrische Ströme (KRONECKER und MARCKWALD, 1879) und
- 2) lokal applizierte chemische Substrate (COMROE, 1941).

2.1.3. Die Ausschalt- bzw. Decerebrierungs- oder Isolierungsmethode

Diese Methode (Le GALLOIS, 1812) nimmt eine reversible oder irreversible Funktionsaufhebung einer neuronalen Struktur vor, wobei

grundsätzlich zwei verschiedene Intentionen die Ausführung bestimmen, so daß zwei Gruppen von Experimenten existieren.

2.1.3.1. *Die lokalisierten Funktionsstörungen durch*

- 1) die mechanische Zerstörung einer umschriebenen Struktur,
- 2) die Zerstörung einer solchen durch Elektrokoagulation, wobei der elektrische Strom über eine Mikroelektrode an die Struktur herangeführt wird oder
- 3) lokale Kühlung,
- 4) lokale Applikation erregungshemmender chemischer Substrate.

Diese erlauben die Restfunktion eines bereits als Funktionsstruktur identifizierten neuronalen Substrats zu untersuchen, während

2.1.3.2. *Die generalisierten Funktionsstörungen als*

- 1) Decerebrierungsexperimente oder
- 2) Isolierungsexperimente (*encéphale isolé*)

primär der Eingrenzung solcher Funktionsstrukturen dienen.

2.1.4. Die Meerrettich-Peroxidase-Färbung

Die Meerrettich-Peroxidase-Färbung als physiologisch-histologische Methode erlaubt durch axonale Aufnahme und intrazellulären Weitertransport des Proteins bis zum Zellsoma in vivo die histologische Identifizierung auch intrazentraler Bahnen, die zum Applikationsort afferent verlaufen (KRISTENSSON et al., 1971).

2.2.0. Methodische Bedeutung der Versuchsvoraussetzungen

Bei der hier zu untersuchenden Fragestellung mußten bei der Methodenwahl zwei Aspekte besondere Berücksichtigung finden:

- 1) Die Tatsache, daß es sich beim Nucleus infrasolitarius um eine beidseitige Anhäufung weniger hundert morphologisch identifizierter (v. BAUMGARTEN et al., 1960) Neurone handelt, deren Entladungsverhalten auf eine differenzierte Funktion zweier in dieser Struktur vereinter Neuronentypen hindeutet.

- 2) Der übergeordnete Zusammenhang, der die Fragestellung unter die Frage nach der Organisationsstruktur des zentralnervösen Atmungsrhythmusgenerators stellt und die durch die orientierende Untersuchung (KOEPCHE, 1974) nahegelegte Aussage: Der kleine, respiratorisch entladende Nucleus infrasolitaris ist ein funktioneller Baustein der zentralnervösen Atmungsrhythmusgenese.

Es ergeben sich folgende Forderungen an die Methode:

- 1) Sie muß bezüglich der untersuchten Struktur ein Optimum an überprüfbarer Spezifität zulassen.
- 2) Sie muß geeignet sein, Aussagen zu ermöglichen, die über die vorliegende Deutung der Nucl. infrasolitaris-Funktion als zentralnervöse Umschaltstelle des HERING-BREUER-Reflexes, Schrittmacherstruktur oder Struktur der inspiratorischen Selbstbegrenzung zu sein, hinausreichen.
- 3) Sie muß also dazu taugen, die funktionelle Bedeutung der Struktur für andere medulläre respiratorische Neuronenpopulationen zu erhellen, also die Verbindung zwischen dem Nucl. infrasolitaris und anderen Strukturen funktionell explorierbar zu machen.

Zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung mußten die methodenimmanenten Besonderheiten bei der Wahl der Methode untersucht werden.

2.3.0. Übersicht der Methodencharakteristika

Experiment	Aussagequalität	Vorteile	Nachteile
Ableitexperiment	Unmittelbare Beschreibung der Aktion des abgeleiteten Neurons	Genaue Lokalisation und Raumkoordinatenbestimmung, geringe Traumatisierung des Versuchstiers, kein Eingriff in physiologische Erregungsabläufe	Keine Aussage über intrazentrale Interaktion des Neurons, synchrone Mehrfachableitungen aus verschiedenen Vorzugslokalisationen respiratorischer Neurone technisch möglich, aber keine inductive Deutbarkeit zeitlicher und räumlicher Zuordnungen von abgeleiteten Signalen, fragile Repräsentativität des Neurons bei Ableitungen aus einer Population
Reizexperiment	Mittelbare, vom jeweiligen Untersuchungsobjekt direkt abhängige, begrenzte Funktionsbeschreibung	Genaue Lokalisation und Raumkoordinatenbestimmung, geringe Traumatisierung des Versuchstiers, nach Ort und Zeit gezielter Eingriff in physiologische Erregungsabläufe; in Kombination mit der Ableitmethode Verfolgbarkeit evozierter Aktionspotentiale innerhalb des Zentralservensystems	Bei Reizung von Neuronpopulationen vermuttert gemeinsamer Funktion, schlechte Verifizierbarkeit der Reizstromausbreitung; die Frage nach der Dignität der Reizparameter für die Auslösung unphysiologischer Erregungen in einem intakten physiologischen Wirkungsgefüge kann nur im Zusammenhang mit einer differenzierten Arbeitshypothese diskutiert werden

Experiment	Aussagequalität	Vorteile	Nachteile
Ausschaltexperiment	Mittelbare Funktionsbeschreibung als qualitative, je nach Untersuchungssubstrat und davon abhängiger Handhabbarkeit der Methode, auch quantitative Antwort auf eine Fragestellung geringen Differenzierungsgrades	In Kombination mit histologischen Kontrollen gute Definierbarkeit irreversibel zerstörter Strukturen, gute Abstufbarkeit der Läsionen im Experiment mit sofortiger Korrelation zu den Meßparametern	Größere Traumatisierung des Versuchstiers; Erzeugung einer unphysiologischen, gestörten Funktionsstruktur, Schwierigkeit der Läsionsbegrenzung auf eine vorgesehene Struktur
Meerrettich-Peroxydase-Methode	Aufklärung axonaler Verbindungen zwischen verschiedenen Neuronpopulationen	Geringe Traumatisierung des Versuchstiers; gute histologische Verifizierbarkeit des Peroxydase Transportes	Notwendigkeit einer lebenserhaltenden Präparation des Versuchstieres bis zu 2 Tagen, keine funktionellen Aussagenmöglichkeiten ohne differenzierte Arbeitshypothese

2.4.0. Diskussion der experimentellen Methode

2.4.1. Zur Ableitmethode

Sowohl historisch als auch vom theoretischen Informationsgewinn her ist diese Methode primär für lokalisatorische Fragestellungen einsetzbar. Darüberhinaus leistet sie bei Fragestellungen, bei denen nicht einem definierten Entladungsverhalten (z.B. Atemrhythmus) eine bestimmte Lokalisation zugeordnet werden soll, sondern diese von untergeordnetem Interesse oder bereits bekannt ist, Aussagen über Änderungen des Funktionszustandes einer abgeleiteten Nervenzelle über der Zeit oder bei Veränderungen einflußnehmender Parameter, die experimentell beeinflussbar sind (z.B. Beeinflussung des Blutdrucks, der CO_2 -Spannung oder besonderer afferenter Zuflüsse, wie etwa die der Lungendehnungsafferenzen durch Vagotomie). Durch Mehrfachableitungen ist es weiterhin möglich, beim Heranziehen geeigneter (elektronischer) Datenverarbeitungsmethoden Gemeinsamkeiten zweier oder mehrerer Zellen bezüglich ihres Entladungsverhaltens zu explorieren oder dieses mit beliebigen anderen Parametern zu korrelieren (v. BAUMGARTEN und SCHAEFER, 1957). Eine unmittelbare funktionelle Aussage über die Leistungen der abgeleiteten Nervenzelle leistet diese Methode nicht. In Anbetracht der geringen Zellzahl im Nucl. infrasolitarius und der geringen Ausdehnung der Population ist die Ableitmethode eine nützliche Ortungshilfe in den vorliegenden Experimenten. Zur Klärung der Frage, ob dem Kerngebiet bezüglich der zentralnervösen Rhythmogenese der Atmung eine "soziale" Funktion zukommt, kann die extrazelluläre Ableitmethode - über die oben benannten Erkenntnisse hinaus - *allein* keinen weiterreichenden Beitrag leisten.

2.4.2. Zur Reizmethode

Die besonderen inneren Bedingungen des Nucleus infrasolitarius lassen die Aussagemöglichkeiten dieser Methode sehr begrenzt erscheinen, da zwei Neuronentypen, die einem fördernden System (R_α -Neurone) und einem hemmenden System (R_β -Neurone) zugehören, in die Reizung jeweils miteinbezogen würden. Bei einer möglichen unterschiedlichen Empfindlichkeit beider Neuronentypen auf die Reiz-

stromparameter wäre eine Differenzierung der Reizauswirkungen denkbar. Wegen der antizipierten Interpretationsschwierigkeiten und der angestrebten Vergleichbarkeit mit der Voruntersuchung kam bei vorliegender Untersuchung diese Methode nicht zum Einsatz.

2.4.3. Zur Ausschaltmethode

Diese Methode hat historisch (s. Einleitung) einen erheblichen Anteil an der Erforschung der zentralnervösen Strukturen gehabt. Ihre Aussagemöglichkeit hängt in besonderem Maße von der Fragestellung und somit der Hypothesenbildung ab. Fehlt eine fundierte Arbeitshypothese, so hat sie den Charakter einer Suchmethode, d.h. die Zerstörung wird solange vorangetrieben, bis der erwartete (oder auch nicht erwartete) Funktionsausfall einer Körperfunktion erkennbar wird. Die Deutung des Befundes auf der Grundlage dieser Herangehensweise erfolgt auf zwei Plausibilitäts-ebenen:

- 1) Diejenigen Strukturen, die im Zuge der Ausschaltung zerstört wurden, aber noch nicht zum Ausfall einer bestimmten Körperfunktion führten, sind nicht unmittelbare Garanten dieser Funktion oder, noch weiterreichender interpretiert, tragen auch nicht mittelbar zu dieser Funktion bei.
- 2) Diejenigen Strukturen, bei deren Zerstörung der Funktionsausfall sichtbar wurde, sind mittelbar oder unmittelbar an dieser Funktion beteiligt.

Es ist erkennbar, daß unter der grundsätzlichen Prämisse des Kausalzusammenhanges zwischen Struktur und Funktion die erstgenannte Deutungsebene ein höheres Maß an Plausibilität erreicht als die zweite. Dennoch ist die erste Deutungsebene als Konsequenz eines Suchexperimentes mit erheblichen Unsicherheiten behaftet, denn die Unkenntnis oder Nichtberücksichtigung der bilateralen Symmetrie im Bauplan des Zentralnervensystems, wie im Beispiel des FLOURENS'schen *noeud vital*, die die beidseitige Absicherung *einer* Funktion begründen kann, muß bei der Auswertung eines Ausschaltexperimentes, das in transversaler Richtung durchgeführt wurde,

mit erst einseitiger und folgender beidseitiger Ausschaltung der gleichen Struktur, zu dem Fehlschluß führen, daß die die nämliche Körperfunktion garantierende Struktur ihren Sitz auf der zuletzt ausgeschalteten Seite habe, während die kontralaterale Struktur für diese Funktion unerheblich sei. Dasselbe Argument trifft aber auch für die longitudinale Erstreckung zu und betrifft somit insbesondere die zweite Deutungsebene. Besteht nämlich eine neuronale Absicherung einer bestimmten Körperfunktion nicht oder nicht nur beiderseitig, sondern auch in rostro-caudaler Erstreckung, so kann bei sofortiger Übernahme der Funktion eines zerstörten Funktionsträgers durch eine andere Struktur ein falsch-negatives Ergebnis plausibel erscheinen. Andererseits kann bei langsam einsetzender Ersatzfunktion ein falsch-positives Ergebnis plausibel sein, falsch nach dem Kriterium ersetzbar - unersetzlich, richtig jedoch nach dem Kriterium beteiligt - unbeteiligt, wobei wiederum die Fragestellung nach dem Unmittelbar Beteiligt - Mittelbar Beteiligt nur aus der Kenntnis um die Funktion der *nicht* in die Ausschaltung miteinbezogenen Strukturen einer Antwort zugeführt werden kann. Die besondere Bedingung für die Bewertung der Ausschaltmethode für die anstehenden Versuche besteht darin, daß die Fragestellung sich nicht aus dem v. BAUMGARTEN'schen Modell der zentralen Vagusafferenzumschaltung im Nucleus infrasolitaris herleitet, es also nicht galt, dieses Modell zu verifizieren, was bezüglich der Ausschaltmethode das Durchführen einer "zentralen Vagotomie" bedeutet hätte, in der Erwartung eines Vagotomieeffektes, einer eventuellen "Vagotomieatmung". Die Grundlage der Fragestellung aber ist das Wissen um die Existenz inspiratorisch tätiger Neurone in diesem bilateralen Kerngebiet, denen hemmende und damit auch aktivitätsbegrenzende Eigenschaften zugesprochen werden.

Auf der Grundlage bekannter inspiratorischer Aktivität im Nucleus infrasolitaris einerseits und dem Vorliegen (in der Einleitung zitierter) rhythmogenetischer Vorstellungen andererseits, kann die Ausschaltmethode mögliche Ergebnisse antizipierbar machen, deren Bedeutung in der Beschreibung einer bislang unbekannten Qualität dieser Struktur liegt. Denn die Vorarbeiten der Lokalisation

und Identifikation dieser Neuronengruppe schaffen die Voraussetzung, die Ausschaltmethode nicht als suchende Lokalisationsmethode für eine ebenso unbekannte Funktion einsetzen zu müssen, sondern bei bekannter Lokalisation und "intrinsischer" Funktion auf die alleinige Suche nach der "extrinsischen" Funktion zu gehen, auf die bereits die Voruntersuchung von KOEPCHEN (1974) hinweist. Diese Bedingungen erlauben es, auf dem Weg über die Ausschaltmethode als originärer Suchmethode zu differenzierten Ergebnissen zu kommen. Sie wurde bei den vorliegenden Untersuchungen auch in Kombination mit der Ableitmethode eingesetzt.

2.4.4. Zur Meerrettich-Peroxidase-Methode

Diese neuroanatomische Vitalfärbemethode fand in dieser Untersuchung keine Anwendung. Zum besseren Verständnis unten zitierter Publikationen sei erwähnt, daß bei Färbungen von Neuronen reticulärer Formationen dem Befund der Falsifizierung einer neuronalen Verbindung ein größeres Gewicht zugesprochen werden kann als dem Nachweis einer Verbindung.

2.5.0. Anlage der Experimente

Es wurden 44 Experimente durchgeführt, von denen das Kontingent von insgesamt 27 auswertbaren Versuchen zusammengetragen wurde. Darüberhinaus wurden mehrere orientierende Versuche an Hund und Katze zur Erprobung und Entwicklung einer geeigneten Ausschaltmethode und zum Erlernen der Präparations- und Ableittechnik durchgeführt.

2.5.1. Versuchstiere

Wegen der größeren Praktikabilität der Methode und der besseren lokalisatorischen Vergleichbarkeit mit vorliegenden Ergebnissen (siehe Einleitung) wurde die Katze als Versuchstier gewählt. Es wurden gleichviel männliche wie weibliche Tiere verwendet, deren Durchschnittsgewicht 3,23 kg betrug, mindestens aber 2 kg, maximal 5 kg.

2.5.2. Chronologie der Erstellung des Standardpräparates

Nach Fangen und Wägen der Versuchstiere wurde gewöhnlich eine *Chloralose-Urethan-Narkose* durch intraperitoneale Injektion einer 1%-igen Chloralose- und 5%-igen Urethanlösung in einer *Dosis* von 40 mg/kg Chloralose und 200 mg/kg Urethan eingeleitet. Das Einsetzen einer Anästhesie wurde nach etwa einer Stunde beobachtet. Sie wurde als gegeben betrachtet, wenn das Tier trotz beigefügter Schmerzreize keine Abwehrbewegungen zeigte bzw. keine sympathogene Pupillenreaktion auftrat.

Die Präparation begann mit Freilegen der Trachea bei fixierter Rückenlage des Versuchstieres und *Tracheotomie* ein bis drei Knorpelspangen unterhalb des Kehlkopfes und Einlegen einer Y-förmigen *Trachealkanüle* aus Polyäthylen. Sämtliche Haut- und Muskelschnitte wurden mit einem Elektrocauter mit Glühdraht (100 W) durchgeführt. Später wurde an die Kanülengabel ein Plastikschauch, der noch etwa 6 cm in die Kanüle hineinreichte, angeschlossen, um das Ansaugen endexpiratorischer Volumina zur Messung der CO₂-Konzentration zu ermöglichen. Der gegenüberliegende Ansatzstutzen wurde zur pneumotachographischen Messung der *momentanen Luftstromstärke* ($\dot{V}$) und gegebenenfalls zur *künstlichen Beatmung* genutzt.

Es wurde anschließend in eine der beiden Femoralarterien ein Mikro-Tip-Manometer (Fa. Schubart) nach *Arteriotomie* eingeführt und bis zur Aorta thoracalis vorgeschoben. So wurde eine blutige, permanente *Blutdruckregistrierung* möglich.

Danach wurde ein *venöser Zugang* zur Femoralvene geschaffen, um Pharmaka und Plasmaersatzmittel leicht applizierbar zu machen.

Die Nervi vagi wurden über einen beidseitigen paramedianen Sagittalschnitt auf Höhe des Kehlkopfes und anschließende stumpfe Präparation dargestellt, mobilisiert und

- a) angeschlungen zwecks späterer *Vagotomie* oder
- b) in speziell gefertigte Thermoden eingebunden, die der *revert-*

siblen Vaguskühlung dienten und die an Haut und oberflächlichen Halsmuskelschichten fixiert wurden.

Nach Wenden des Tieres in Bauchlage wurde zur ständigen *Messung der Rectaltemperatur* ein Quecksilberthermometer (Genauigkeit $\leq 0,1^{\circ}\text{C}$) eingeführt. Zur Aufrechterhaltung einer physiologischen Körpertemperatur wurde das Tier durch eine Heizplatte erwärmt, deren Heiz-Gleichstrom stufenweise regelbar ist und nach Maßgabe der momentanen Körpertemperatur eingestellt wurde.

Es folgte die ein- oder beidseitige *Phrenicuspräparation*. Sie wurde über einen dorso-lateralen Zugang am Hals durchgeführt, um nach stumpfer Präparation in ventro-medialer Verlaufsrichtung eine tiefe, wannenähnliche Tasche zu erhalten, deren untere, mediale Begrenzung der M. scalenus anterior bildete, der als Leitmuskel den Weg zum ventral und in cranio-caudaler Richtung verlaufenden N. phrenicus weist. Der Nerv wurde von seinem markanten, arteriellen Begleitgefäß getrennt und nach Identifizierung - mit Hilfe einer bipolaren Reizung (3-5 V, 1-3 Hz, Rechteckimpulse) bei Beobachtung der Zwerchfellzuckungen - *peripher durchschnitten*. Der zentrale Stumpf wurde zur *Ableitung* seiner Aktivität vom Perineurium unter Sichtkontrolle eines Aufsichtmikroskops (Fa. Zeiss) befreit, auf eine bipolare Platinelektrode gelegt und die Tasche mit vorgewärmtem Paraffinöl aufgefüllt, um eine Austrocknung des Nerven zu verhindern. Zur Messung des *interpleuralen Druckes (Pip)* wurde im Bereich der 5. bis 7. Rippe dorsolateral eine *Pleurapunktion* durchgeführt und durch das Lumen der Punktionsnadel ein mit Ringer-Lösung gefüllter Pleura-katheter einige Zentimeter vorgeschoben.

Es schloß sich die *Freilegung der zentralnervösen Strukturen*, der Medulla oblongata und des Kleinhirns an. Dazu wurde der Kopf der Katze mit Ohrstiften, Orbitaklammern und Maxillahalter fixiert (nach HORSLEY-CLARKE) und ein Haut- bzw. Muskelschnitt in der Medio-Sagittal-Linie von der Höhe des oberen Randes des Os occipitale bis zum Vertebra prominens und ein transversaler Muskelschnitt auf der Höhe des caudalen Randes des Os occipitale durchgeführt, so daß sich vier Muskelportionen in vier Quadranten

ergaben. Nach stumpfem Abdrängen der Muskelmassen gaben sie den Blick auf das Os occipitale und den Anteil der Dura mater frei, der sich zwischen Os occipitale und Atlas ausspannt (Membrana atlantooccipitalis). Nach der Entfernung der Hinterhauptsschuppe in einer Breite von ca. 15 mm (Blutstillung mit Plastillin oder Knochenwachs) bis dicht unterhalb des Sinus transversus von caudal her, erfolgte die Eröffnung der Dura mater in sagittaler und transversaler Richtung und somit die Freilegung von dorsomedialen Kleinhirnantteilen und der Dorsalfläche der Medulla oblongata. Zur Beobachtung cerebraler Auswirkungen der N.i.s.-Läsionen auf das EEG wurden in einigen Experimenten zwei EEG-Elektroden in rostralen Anteilen des Os occipitale bis zur Dura mater versenkt.

Um einen freien Zugang auch zu den rostral vom Obex gelegenen Medullaanteilen zu erhalten, mußte in aller Regel eine *Kleinhirnrresektion* durchgeführt werden. Nach oft schwieriger Blutstillung im Bereich der Kleinhirnpedunculi war das Standard-Präparat erstellt.

2.5.3. Die spezifischen methodischen Eingriffe

2.5.3.1. *Ausschaltung des Nucleus infrasolitanus*

Zu diesem Zwecke wurden zwei Techniken eingesetzt:

2.5.3.1.1. Die Absaugtechnik

Dabei wurde eine 1,2 mm starke Kanüle mit einer lichten Weite von 1 mm verwendet, die aus einem Metallhohlzylinder bestand, dem an einem Ende auf der Länge von 1,5 mm und in der Breite von 1,2 mm ein die halbe Zirkumferenz umfassender Teilzylinder entnommen war. Die so am Zylinderende entstandene, halbkreisförmige Kante und die in Längsrichtung liegenden Abschnittkanten wurden scharf geschliffen. Die Kanüle wurde in einen Mikromanipulator (Fa. Leitz), der die Raumkoordinaten mit einer Genauigkeit von 10 µm meßbar macht, eingespannt und über einen Kunststoffschlauch mit Nebenluftöffnung an eine herkömmliche Saugflasche und elektrische Pumpe (Typ MP 1, Fa. Pfeiffer) angeschlossen. Unter stereotaktischer Kontrolle konnte unter Ausnutzung der Tatsache, daß

der N.i.s. nur etwa 2 mm unterhalb der dorsalen Medullaoberfläche liegt, erst einseitig, dann auch contralateral, eine Furche in die Medullaoberfläche gesaugt werden, die dem leicht gewinkelten Verlauf des Kernes entsprach und seine maximale rostro-caudale Erstreckung gemäß den morphologischen Beschreibungen von R. v. BAUMGARTEN, BALTHASAR und KOEPCHEN (1960) berücksichtigte. Durch die scharf geschliffenen Kanten konnte eine Quetschung des Präparates nach Sichtkontrolle und histologischer Bewertung (siehe unten) weitgehend vermieden werden. Die ausgestanzten Wundränder waren glatt begrenzt, die verursachte Blutung kam in wenigen Minuten zum Stillstand. Achtzehn auswertbare Experimente wurden auf diese Weise durchgeführt.

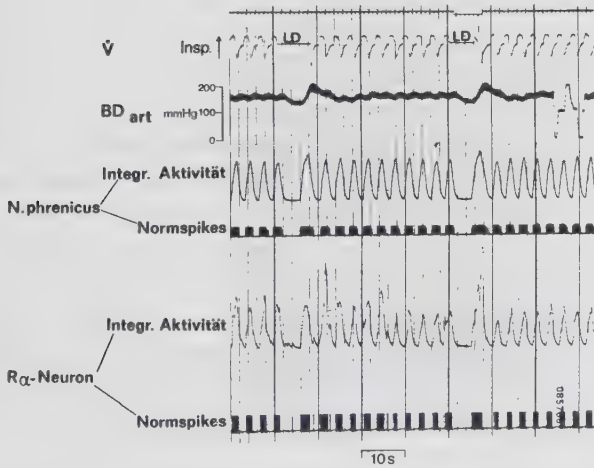
Um eine höhere Trefferquote zu erzielen und die Läsionen dennoch umschriebener zu halten, also die Spezifität der Ausschaltung zu optimieren, wurden weitere neun Experimente in einer zweiten Experimentserie mit neuer Technik durchgeführt:

2.5.3.1.2. Die kombinierte Ableit- und Koagulationstechnik

Hierbei wurde die Aktivität der N.i.s.-Neurone mit Platin-Glas-Elektroden (Drahtdurchmesser 15 μm , Elektrodendurchmesser 40-45 μm , Pyrexglasisolierung) abgeleitet. Dabei wird die Elektrode in einer Heizschlinge gehalten (v. BAUMGARTEN, 1957), mit der sie über einen erstarrten Tropfen Paraffin oder Cetylalkohol in Verbindung steht, wenn sie unter Kontrolle des Mikromanipulators ins Gewebe eingesenkt wird. Schmelzen des Tropfens durch Anlegen des Heizstroms führt zur Freigabe der Elektrode, die sodann frei "reitet" (KOEPCHEN, LANGHORST, 1967), wodurch Schwingungen der Medulla keine erheblichen Ableitartefakte durch Relativbewegungen der Elektrode mehr verursachen. Nach erfolgter Ableitung inspiratorischer Aktivität und Testung auf das spezifische Entladungsverhalten im Sinne der R_{α} - oder R_{β} -Aktivität durch Lungen-dehnung (s. Abb. 2) als Spezifitätsnachweis wurde durch eben diese monopolare Ableitelektrode ein Koagulationsgleichstrom von etwa 140 μA über 10 s unter Kontrolle eines Meßstrominstruments geleitet. Dieser Vorgang, der auf jeder Seite bis zu zwölfmal im räumlichen Abstand von ca. 200 μm sukzessiv wiederholt wurde und

Abb. 2

LUNGENDEHNUNGSREAKTIONEN EINES R_{α} -EINZELNEURONS SYNCHRON
ZUM N. PHRENICUS. ATEMZENTRUM INTAKT. Nn. VAGI INTAKT.
NEUROMUSKULÄRE BLOCKADE. AC 45



eine Ableiterfolgsquote von 20 bis 30% aufwies, nahm zwischen 4 und 8 Stunden in Anspruch. Wurde keine Ableitung erzielt, so wurde im vermuteten Verlauf des N.i.s. dennoch eine Koagulation durchgeführt.

2.5.3.2. *Messung respiratorischer neuronaler Aktivitäten*

Mit der oben beschriebenen Ableittechnik wurde versucht, die neuronale Grundlage der nach der Ausschaltung beobachteten Phrenicusaktivität (siehe Ergebnistell) zu lokalisieren und zu messen. Es wurden, sowohl in- als auch expiratorische Neurone aus der Nähe des Nucleus ambiguus synchron oder einzeln abgeleitet.

2.5.3.3. *Künstliche ventilatorische Veränderungen der Blutchemie*

Es wurden Testungen der zentralnervösen CO_2 - und O_2 -Empfindlichkeit vor und nach N.i.s.-Läsion durchgeführt. Die Tiere wurden mit einer STARLING-Pumpe (Fa. Braun-Melsungen) beatmet, deren Atemhubvolumina und Hubfrequenz variabel sind. Die Expiration des Versuchstieres erfolgt hierbei durch ventilgesteuerten Druckausgleich zwischen Atemwegs- und Raumluft ohne Negativdruck durch die Pumpe. Die Eichung der Hubvolumina erfolgte über einen geeichten, skalierten Meßzylinder, der im Wasserbad das Volumen ablesbar machte. Die Beatmung erfolgte am

1. vagusintakten,
2. vagotomierten oder
3. vagusgekühlten

- a) spontanatmenden Tier ohne pharmakologischen Eingriff,
- b) durch Gabe von

- α) Curarin (Dosis: 0,5 mg/kg/h),
 - β) Succinylcholin (Einzeldosis 1 mg/kg)
- immobilisierten Tier.

Es wurden unter permanenter Messung der F_{ACO_2} folgende Eingriffe in die Ventilation vorgenommen:

2.5.3.3.1. Erhöhung des Atemminutenvolumens

über die momentanen Stoffwechselbedürfnisse hinaus (Hyperventilation) durch geringe Erhöhung

- a) der Atemfrequenz,
- b) des Atemzugvolumens,
- c) von Atemfrequenz und Atemzugvolumen

bis zum Aussetzen der abgeleiteten Phrenicusaktivität. Die zu diesem Zeitpunkt gemessene F_{ACO_2} wurde als CO_2 -Schwelle für die Hyperventilation definiert. Die Eingriffsdauer betrug 3-8 Minuten.

2.5.3.3.2. Erniedrigung des Atemminutenvolumens

vom Niveau der Hyperventilation aus durch geringes Zurückstufen der oben genannten Parameter bis zum Wiedereinsetzen der Phrenicusaktivität: Die zu diesem Zeitpunkt gemessene F_{ACO_2} wurde als CO_2 -Schwelle für reduzierte Ventilation definiert. Die Eingriffsdauer betrug 1-2 Minuten.

2.5.3.3.3. O_2 -Mangel-Beatmung

mit einem O_2 -Mangel-Gemisch ($F_{O_2} = 0,10$, $F_{N_2} = 0,90$) mit einem eupnoeischen Atemminutenvolumen (bezogen auf eine F_{O_2} von 0,209) bei Beobachtung der Phrenicusdauer und abgeleiteter neuronaler Aktivität. Die Eingriffsdauer betrug 3-4 Minuten.

2.5.3.4. Unterbrechung der vagalen Lungendehnungsafferenzen

Es wurden zwei Techniken angewendet:

- 1) Die Vagotomie nach, meist jedoch vor N.i.s.-Läsion (in insgesamt 10 auswertbaren Versuchen),
- 2) die reversible Vagus Kühlung vor und nach N.i.s.-Läsion, die über die implantierten Thermoden erfolgte, die wahlweise mit auf $37-39^{\circ}C$ erwärmtem Wasser (Warmwasserbereiter Fa. Lauda) oder mit einem Wasser-Äthylen-Glycol-Gemisch (durch Kältemaschine der Fa. Haake, Typ 42 auf $1-3^{\circ}C$ gekühlt) durchströmt werden konnten. Durch Mischung beider Kreisläufe konnte die Thermodentemperatur ($T_{therm.}$) geregelt werden. Die Vagusblock-

temperatur wurde auf 4°C justiert. Sie wurde über Temperaturmeßfühler (Thermistoren der Fa. Bodamer) gemessen. Diese sind vagusnah in die Kunststoffthermoden eingegossen. 17 der vorliegenden Experimente wurden mit dieser Anordnung durchgeführt.

2.5.3.5. *Pharmakologische Eingriffe respiratorischen Wirkung*

Es wurden bei seltenen apnoeischen Zuständen nach N.i.s.-Läsion, die länger als eine Stunde anhielten, unter der Vorstellung, die (nicht unmittelbar gemessene) Gesamtkaktivität der Formatio reticularis der Medulla oblongata zu erhöhen, folgende Pharmaka appliziert:

- a) Micoren^R (Prethramid): Einzeldosis: 50 mg,
- b) Lobelin^R (Lobelinhydrochlorid): Einzeldosis: 300-600 µg,
- c) Cardiazol^R (Pentetrazol): Einzeldosis: 100 mg.

2.5.4. Registrierparameter und ihre elektronisch-technischen Apparaturen

2.5.4.1. *Messung mechanischer Parameter*

Sämtliche abgegriffenen Signale wurden im Experiment kontinuierlich auf dem Vielkanalschreiber (Fa. Schwarzer) aufgezeichnet und beliebig auf dem Großbild-Oszilloskop (Fa. Knott) bzw. Kathodenstrahloszillographen (Fa. Tektronix, Typ 565) abgebildet. Eine zusätzliche Registrierung konnte durch ein 8-spuriges Tonbandgerät (Fa. Bell & Howell) erfolgen.

2.5.4.1.1. Messung des arteriellen Blutdrucks (BD_{art.})

Das durch das oben bezeichnete Manometer erzeugte Signal wurde durch einen zum System gehörenden Vorverstärker geleitet und in den Registriereinschub (Typ 5120) des Vielkanalschreibers geleitet. Ein interner, geeichter Spannungsgeber des Vorverstärkers ermöglicht es, eine Eichmarke zu registrieren, die den Bereich von 0-200 mm Hg in 20 mm Hg-Schritten abbildet. Das System zeigt eine sehr geringe Störanfälligkeit. Nach neuer Maßeinheit entspricht 1 mm Hg - 0,13333 kPa.

2.5.4.1.2. Messung des Interpleuraldrucks (P_{ipl})

Diese erfolgte über einen mechano-elektrischen Druckwandler (Statham P23Db), der die Druckschwankungen im Interpleuralkatheter in ein elektrisches Signal wandelt, das über den Einschub 5120 registriert wurde.

2.5.4.1.3. Messung der momentanen Luftstromstärke ($\dot{V}$)

Diese erfolgte über den mechano-elektrischen Differenzdruckwandler (Statham PM 15 TC), der die strömungsabhängige Druckdifferenz zwischen oralem und aboralem Ansatzstutzen des Pneumotachographen nach A. FLEISCH (Fa. Godart/Statham uv, max. 6 l/min) in ein elektrisches Signal wandelt, das über den Einschub GP 473 registriert wurde.

2.5.4.2. Messung chemischer Parameter

2.5.4.2.1. Messung der alveolaren CO_2 -Fraktion (FA_{CO_2})

Die durch den Ultrarotabsorptionsanalysator (Fa. Hartmann & Braun) angesogene Trachealluft wurde kontinuierlich gemessen und ihr CO_2 -Gehalt (in Vol%) angezeigt und über den Einschub 5120 registriert. Die endexpiratorischen CO_2 -Konzentrationen entsprechen annähernd (geringer Mischungsfehler) den alveolaren.

2.5.4.2.2. Messung der Blutgase

Die Blutgase wurden nur aus erkennbar triftigem Grund bestimmt, so bei unphysiologischen Schwankungen der Respirationsparameter bei Spontanatmung, unphysiologisch niedrigen Blutdruckwerten oder nach Blutverlusten, die die Notwendigkeit nach sich zogen, Plasmaersatzmittel zu infundieren oder gar zusätzlich Katecholamine zu geben, die sehr selten eingesetzt wurden (keine der im Ergebnisteil vorgestellten Messungen wurde unter unphysiologisch niedrigen Blutdrucken oder künstlich aufrechterhaltenen Blutdrucken durchgeführt). Die Messungen erfolgten mit dem Gasanalysegerät der Fa. Eschweiler. Bestimmt wurden der arterielle Plasma-pH, der arterielle O_2 -Partialdruck und der arterielle CO_2 -Partialdruck.

2.5.4.3. Registrierung elektrischer Parameter

2.5.4.3.1. Das Elektrophrenicogramm

Die bipolar abgeleitete Phrenicusaktivität wurde auf dem Kathodenstrahloszillographen abgebildet, nachdem sie durch die Hoch- und Tiefpaßfilter des Einschubs 2 A 61 entstört und verstärkt war (Paßbandbreite: 600 Hz bis 6 kHz). Das Signal wurde auch akustisch zur permanenten Überwachung des Versuchstieres wiedergegeben. Auf dem Vielkanalschreiber wurde das Phrenicussignal durch den Einschub FA 790 (nach KOEPCHEN und HEINICH, 1964) in zwei Formen abgebildet:

- 1) Als "Normspikes", das heißt normierte Impulse von gleicher Registrieramplitude und -breite, die jeweils ein Aktionspotential, dessen Amplitude eine wählbare Schwelle überschreitet, abbilden;
- 2) als "integrierte Aktivität" als Maß der momentanen Impulsfrequenz (Zeitkonstante $\tau = 0,1 \text{ s}$).

2.5.4.3.2. Die neuronalen Aktivitäten

Hierbei bestand dasselbe Abbildungsprinzip wie beim Elektrophrenicogramm. Unterschiede bestanden nur bezüglich einer zusätzlichen Vorverstärkung wegen des hohen Eingangswiderstandes des monopolar abgeleiteten Signals (Vorverstärker der Fa. Tektronix, Typ 123, Bandbreite 3-25 kHz, Verstärkungsfaktor 100, Eingangswiderstand 100 Ω), die dem Oszillographen vorgeschaltet war.

2.5.4.3.3. Das Elektroenzephalogramm (EEG)

Die bipolare Ableitung wurde über den Einschub 5120 des Vielkanalschreibers registriert.

2.5.4.4. Messung der Thermodentemperatur ($T_{\text{Therm.}}$)

Diese konnte an einem Digitalvoltmeter (Non-Linear Systems) in Volt als quasilineare Funktion der Temperatur seitengenötrennt abgelesen werden. Die Eichung erfolgte über Eintauchen der Thermoden mit einem geeichten Quecksilberthermometer in unterschiedlich temperierten Wasserbädern (Bereich -6 bis $+45^{\circ}\text{C}$), die Registrie-

rung über den Einschub 5120.

2.6.0. Auswertmethoden

2.6.1. Histologie

Es wurden zu allen Versuchen histologische Kontrollen angefertigt.

2.6.1.1. *Vorbereitungen*

Unmittelbar nach der Tötung des Versuchstieres durch schnelle intravenöse Injektion von 20 ml Narkotikum-Lösung wurde links paravertebral eine Thorakotomie durchgeführt, sodann die Aorta thoracalis aus ihrem dorso-medialen Bett mobilisiert, angeschlungen, inzidiert und ein Katheter herzwärts bis vor die A. subclavia sinistra vorgeschoben und eingebunden. Die Vena cava inf. wurde nach ihrem Eintritt in die Pleurahöhle dargestellt und durchschnitten, das in die Pleurahöhle ausfließende Blut aufgefangen und abgesaugt. Durch den Aortenkatheter wurden unter hydrostatischem Druck von ca. 100 cm H₂O nacheinander zwei Lösungen perfundiert:

- 1) 0,9% NaCl-Lösung, etwa 1-2 l über 15 min bis zur weitgehenden Entfärbung des venösen Rückstroms,
- 2) 7,2 g Na₂PO₄·H₂O,
9,2 g Na₂HPO₄·2 H₂O und
200 ml HCHO

auf 1800 ml Aqua bidest., welche über 10 min mit einem Volumen von ca. 1 l bis zur vollständigen Masseterstarre perfundiert wurde.

Anschließend erfolgte nach Erweiterung der Craniotomie die Entnahme des Hirnstammes.

2.6.1.2. *Histologische Präparation*

Nach Entwässern des Präparates in einer aufsteigenden Alkoholreihe wurde es in Paraffin eingebettet und eine Schnittserie von 2 mm caudal Obex bis 4 mm rostral Obex bei einer Schichtdicke

von 20 μm erstellt und die Schnitte alternierend auf jeweils zwei Objektträgern aufgebracht. Nach Entparaffinieren wurden zur Differenzierung der Strukturen Zellfärbungen und Markscheidenfärbungen in der Weise durchgeführt, daß zur Begutachtung im Abstand von jeweils 20 μm die Färbung alternierte.

Verwendet wurden:

- 1) Die Galloxyanin-Chromalaun-Färbung,
- 2) die WEIL'sche Färbung.

2.6.1.3. Histologische Auswertung

Diese erfolgte anhand einer Normschnittserie: Von einer Schnittserie "Normale Katze" wurden von 9 Schnittebenen, 6 rostral Obex, 2 caudal Obex, Abstand 500 μm , photomikroskopische Bilder gewonnen, die mit Hilfe der Hirnstamm-Atlanten von FRIEDE (1961) und BERMAN (1968) zur Erstellung der in Abb. 3 gezeigten Normschnittserie diente, in die nach mikroskopischer Identifizierung aller Strukturen in allen neun Hirnstammsebenen in allen Versuchen die Ausschaltgebiete jedes Versuchstieres eingetragen wurden.

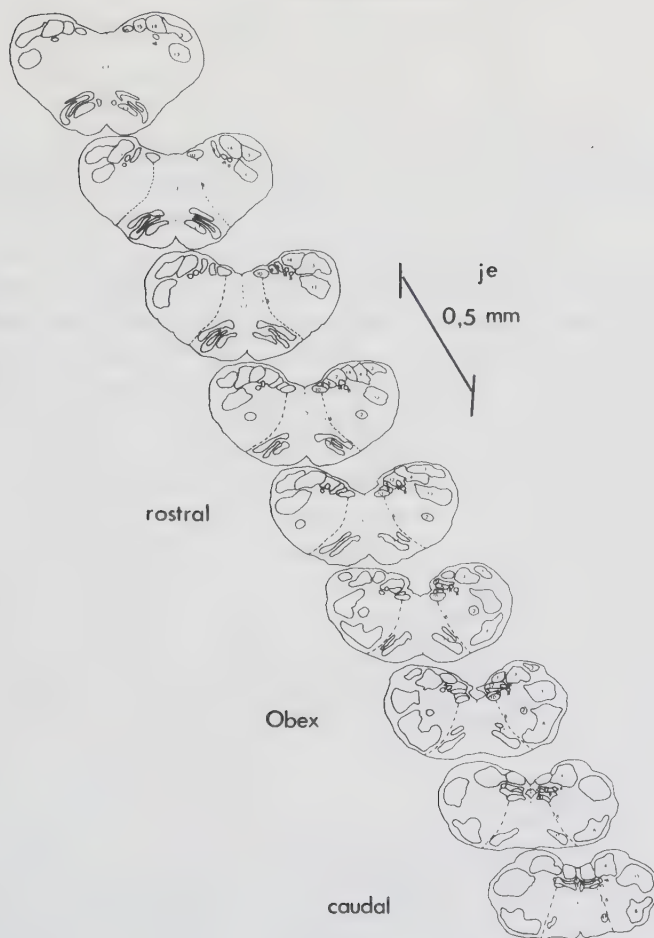
2.6.2. Meßdaten

Sämtliche Meßdaten, die zur Auswertung herangezogen wurden, wurden durch Vermessen der Registrierkurven des Vielkanalschreibers gewonnen. Dazu wurde bei der Eichung des F_{ACO_2} -Signals bzw. bei der Schwellenfestlegung für die nervalen und neuronalen Aktivitäten auf eine auswertgerechte Justierung geachtet. Die Messungen erfolgten mit einer Meßlupe (Meßgenauigkeit 0,1 mm). Zur Bestimmung der Entladungsdauern und -pausen des N. phrenicus respektive holophasisch (d.h. in der gesamten Atemphase) entladender inspiratorischer Neurone erwies sich die Registrierspur der "Normspikes" als geeignet. Bei einem Papiervorschub von 2,5 mm/s errechnet sich eine maximale Meßgenauigkeit von 40 ms. Auf diese Weise wurden die Parameter

- 1) F_{ACO_2} , die alveoläre CO_2 -Fraktion,
- 2) T_I , die Inspirationsdauer als Entladungszeit des N. phrenicus

Abb. 3

Normschnittserie



Legende:

1 Canalis centralis, 2 Nucl. ambiguus, 3 Nucl. cuneatus lateralis, 4 Nucl. cuneatus medialis, 5 Nucl. dorsalis vagi, 6 Nucl. funiculi lateralis, 7 Nucl. gracilis, 8 Nucl. infrasolitaris, 9 Nucl. intercalatus, 10 Nucl. nervi hypoglossi, 11 Nucl. olivaris, 12 Nucl. tractus solitarii, 13 Nucl. tractus spinalis nervi trigemini, 14 Nucl. vestibularis inferior, 15 Nucl. vestibularis medialis, 16 Radix hypoglossi, 17 Raphe, 18 Tractus solitarius

oder eines holophasischen inspiratorischen Neurons,

3) T_E , die Pausendauer derselben,

4) T_{I+E} , die Zyklusdauer als Summe von T_I und T_E
quantitativ bestimmt.

2.6.3. Datenverarbeitung

Diese diente der statistischen Erfassung und Gewichtung der Meßdaten.

Dazu wurde eine Computereinheit (PDP 15, Fa. Digital) verwendet. Die notwendigen Programme wurden von Herrn Dipl.Ing. D. KLÜSSEN-DORF erstellt. Die Meßdaten wurden auf ein Datenband gegeben oder unmittelbar in den Rechner eingespeist. Folgende statistische Kennwerte oder Funktionen wurden ermittelt:

- 1) Mittelwert,
- 2) Standardabweichung,
- 3) p-Wert,
- 4) Regressionsgerade,
- 5) Regressionskoeffizient.

Die Korrelationsergebnisse konnten durch einen X-Y-Schreiber (Fa. Hewlett-Packard) ausgeschrieben werden.

3.0.0. ERGEBNISSE

3.1.0. Experimentelle Beobachtungen

Unter den experimentellen Beobachtungen werden sowohl typische, d.h. mehrfach reproduzierte Messungen, als auch Einzelbeobachtungen wiedergegeben. Letztere werden zur Dokumentation vorgelegt, nicht in der Absicht, jeden Einzelbefund dabei der Diskussion des Hauptbefundes einzugliedern.

Die auf Originalregistrierungen vermerkten Angaben "AC" mit nachfolgender Zahl geben den jeweiligen Versuch an. Die Angaben über die N.i.s.-Läsionen in den Bildüberschriften sind qualitativer

Art und machen in der Regel keine Aussage über die Vollständigkeit der N.i.s.-Läsionen. Zur quantitativen Analyse siehe Tab. 1.

3.1.1. Die apneustische Atmung

3.1.1.1. Definitionen

Das *hervorstechende Ergebnis* dieser Untersuchung liegt in der Beobachtung des Einsetzens einer *apneustischen Atmung* oder *Apneusis* im Zuge der N.i.s.-Läsion, worunter im Gegensatz zum inspiratorischen Atemstillstand (inspiratorische Apnoe) eine zentralnervöse respiratorische Aktivität (oder ein Ventilationstyp) verstanden wird, die sich durch zyklisch in eine unphysiologisch lange währende Inspiration einfallende Expirationsphasen auszeichnet.

Typisch für diesen in dieser Untersuchung beschriebenen Atemtyp ist auch die große Schwankungsbreite der Inspirationsdauern im postläsionalen Steady state (d.h. bei Konstanz meßbarer Funktionsparameter wie F_{ACO_2} usf.), aber auch die relative (bezogen auf die Schwankungen der Inspirationsdauern) Konstanz der Expirationsdauern gegenüber dem Kontrollwert in absoluter Größe und Schwankungsbreite. Eine quantitative Definition einer apneustischen Atmung im Sinne eines fixen T_I -Grenzwertes erscheint deshalb nicht von klärender Bedeutung zu sein, weil die Meßparameter der Apneusis das quantitative Maß der Veränderung erst in Relation zu den Ausgangsbedingungen - also den Kontrollmeßwerten - erkennen lassen, die ihrerseits jedoch abhängen von der momentanen Narkosetiefe, den momentanen Atemwegswiderständen, der Körpertemperatur, etc. Dennoch läßt sich eine an die historische Begriffsfindung anknüpfende *Arbeitsdefinition* geben: Eine *typisch apneustische Atmung* liegt vor, wenn durch eine Verlängerung der Inspirationsdauern bei gleichzeitiger geringer Verlängerung der Expirationsdauern eine Senkung der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens bewirkt ist, die zur Hypoventilation führt. Die Phrenicusentladungsfrequenz oszilliert hierbei um einen Mittelwert (ideelle Plateaufrequenz), der meist zu Salvenbeginn mit Schwingungsdauern von mehreren Sekunden überschritten, gegen Sal-

venende unterschritten wird. Die Salvenlänge bestimmt die Anzahl der Oszillationen.

Hiervon läßt sich ein weiterer pathophysiologischer Zustand apneustischer Atmung abgrenzen, der im Zuge der sukzessiven Koagulationsausschaltung beobachtet wurde und sich durch eine *spezifisch fehlerterminierte Inspiration* auszeichnet, die diskontinuierlich einfällt, wobei unmittelbar vor dem Inspirationsphasenende eine oder mehrere weitere Inspirationsphasen einsetzen. Dabei fällt die inspiratorische Entladungsfrequenz im Phrenicus plötzlich und steil ab, vergleichbar dem Frequenzverlauf am Ende einer *physiologischen* Phrenicuserntladung. Jedoch erreicht die Momentanfrequenz des Phrenicussignals nicht den Wert "Null", sondern steigt unmittelbar wieder an unter Ausfall der physiologischen Expirationsphase. Im Gegensatz zur *typisch apneustischen Atmung* wird keine "ideelle Plateaufrequenz" erreicht, sondern es wird formal eine Aneinanderreihung inspiratorischer Aktivitäten, die dem physiologischen Verlauf jeweils ähnlich sind, beobachtet. Das Hypoventilationskriterium ist hierbei nicht erfüllt.

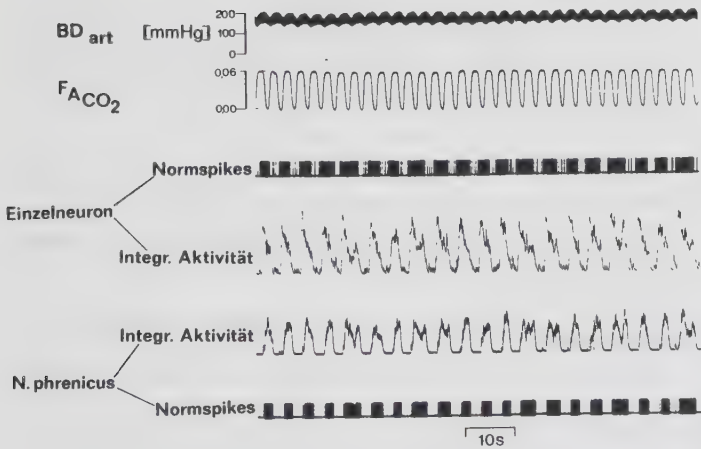
3.1.1.2. *Befunde zu Veränderungen der Funktionsparameter durch die Ausschaltung*

Der apneustische Atemrhythmus setzt sowohl bei Vagotomie (vgl. dazu Abb. 4) ein als auch im Zustand intakter Nn. vagi, unter dem in scheinbarer Zufallsfolge die Phrenicusaktivität durch die künstliche Pumpeninflation auf der Höhe der Inspiration abgebrochen oder unterbrochen wird, wobei die unterbrochene Entladungsfrequenz gegen den Wert Null geht, ohne in eine Expirationsphase überzugehen.

Diese spezifisch fehlerterminierte Inspiration konnte im *Übergangsstadium* zwischen dem physiologischen Atemrhythmus und der typisch apneustischen Atmung im Zuge sukzessiver Koagulationsausschaltungen beobachtet werden. Der Übergang zur typisch apneustischen Atmung konnte wiederholt beobachtet werden, jedoch nicht regelmäßig. Diese fehlerterminierten Inspirationen konnten auch durch eine Überdosis Narkotikumlösung am Versuchsende als wenige Minuten

Abb. 4

PHRENICUSSYNCHRONE AKTIVITÄT EINES OBERFLÄCHLICHEN
HIRNSTAMMNEURONS NACH SUBTOTALER LÄSION DES N.I.S.
KOAGULATIONEN IM BEREICH DES N.I.S. BEIDERSEITIG.
NEUROMUSKULÄRE BLOCKADE, KÜNSTLICHE BEATMUNG, VAGOTOMIE
BEIDERSEITIG, PARTIELLE KLEINHIRNRESEKTION. AC 37



währendes Durchgangsstadium hervorgerufen werden. Es konnten dabei sukzessiv tiefere Frequenzeinbrüche in der Phrenicusentladung auftreten, die schließlich bis zum Einfallen kurzer Expirationsphasen - gewissermaßen zum "Zerfall" der apneustischen Salven - führten (vgl. dazu Abb. 18). Dieser Befund konnte nicht bei der Versuchsgruppe erhoben werden, in der Apneusis durch mechanische Läsion herbeigeführt wurde. Ein weiterer pharmakologisch induzierter, mehrfach reproduzierter Effekt bestand in der Auslösung langer apneustischer Phrenicussalven beim vagotomierten Versuchstier, deren Dauern ein Vielfaches der schon zuvor apneustisch veränderten Salvendauern erreichten, durch die intravenöse Curarinapplikation. Der Effekt, der mit der bekannten curarininduzierten Blutdrucksenkung einhergeht, dauerte wenige Minuten, ohne daß der Blutdruck in Amplitude und absoluten Werten physiologische Werte unterschritten hätte. Bei den vorliegenden Experimenten, die mit der Koagulationstechnik durchgeführt wurden, konnten seltener unter Steady-state-Bedingungen apneustische Phrenicusentladungen gesehen werden, die an die im mechanisch durchgeführten Läsionsexperiment beobachteten Salvendauern heranreichten (siehe dazu Diagramme 1-3).

Die Auswirkungen der mechanischen Läsion sind in der Übersicht in Abb. 5 zu erkennen. Die Abbildung zeigt die Phrenicusableitung einer curarisierten, künstlich beatmeten Katze. In der zweiten Registrierung erkennt man die funktionelle Auswirkung der funktionellen Vagotomie durch Vaguskühlung. Es stellt sich eine geringe Verlängerung der Inspirationsdauern, aber auch der Expirationsdauern mit entsprechender Atemfrequenzsenkung ein. Die dritte Registrierung zeigt apneustische Salven nach nur einseitiger N.i.s.-Ausschaltung. Ein solches Entladungsverhalten wurde in etwa der Hälfte der Fälle einseitiger Ausschaltung ohne Vagotomie gefunden (vgl. dazu auch Diagramme 1-3). Sowohl die absolute Salvendauer als auch die plateauartige (s.o.) Entladungscharakteristik und die große Streubreite der Inspirationsdauern lassen keine Verwechselung mit der Vagotomieatmung zu. Die vierte Registrierung zeigt nach beidseitiger Ausschaltung des N.i.s. eine Zunahme der maximalen Salvendauern und eine Zunahme der mo-

Abb. 5

N.i.s.- Läsionen und Vaguskühlungen an der curarisierten, künstlich beatmeten Katze

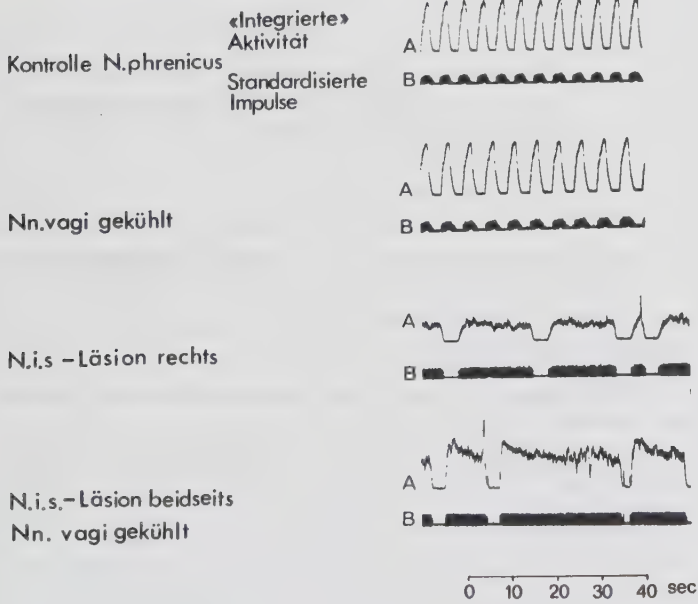
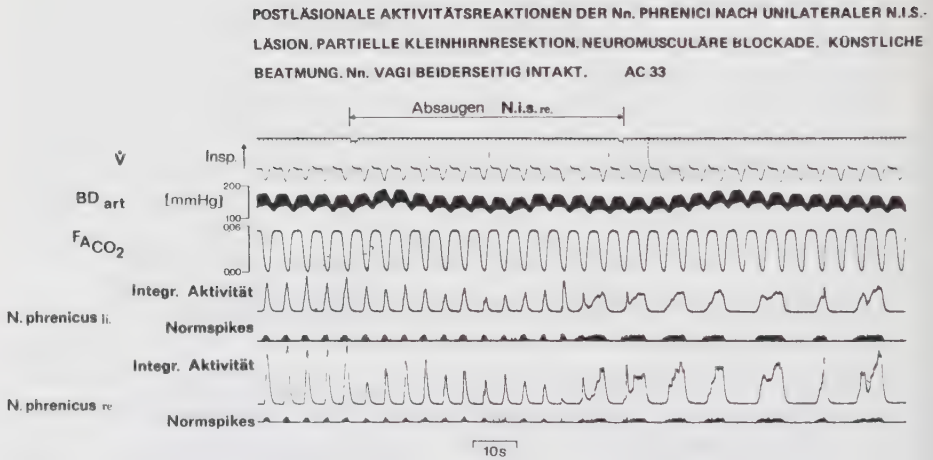


Abb. 6



mentanen Entladungsfrequenz im Phrenicus. Letztere hängt nicht von der Vagus Kühlung ab. Die momentane Entladungsfrequenz im Phrenicus nach einseitiger Ausschaltung gegenüber der Kontrolle bzw. nach beidseitiger Ausschaltung gegenüber einseitiger nimmt, bezogen auf vergleichbare Steady-state-Bedingungen, im allgemeinen ab (vgl. dazu CO_2 -Schwellen-Änderungen).

3.1.1.3. *Übergangsphasen neuronalen und nervaler Aktivitäten*

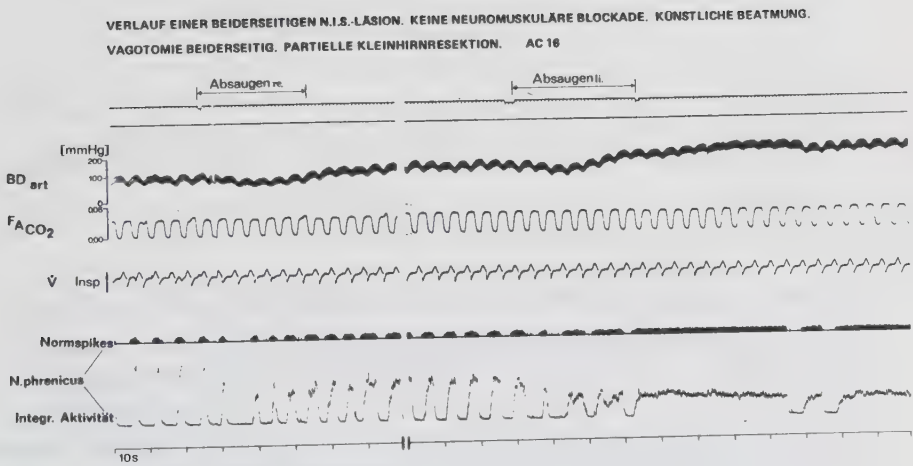
Die Abb. 6 zeigt Kontrollregistrierung, Übergangsstadium und erste apneustische, postläsionale Phrenicusentladungen nach einseitiger Läsion rechts. Die geringere Momentanfrequenz im kontralateralen Phrenicus nach Ausschaltung gegenüber dem linken Phrenicus muß auf die Kontrolle bezogen werden. Hieraus ergeben sich keine Schlußfolgerungen. Die Momentanfrequenz der Entladungen in beiden Phrenici bleibt unter den Maxima der Kontrolle. Nach der Läsion ist weiterhin die Phrenicusentladung unter dem Einfluß der künstlichen Beatmung, das heißt Entladungsfrequenzeinbrüche und Salvenenden fallen mit dem Zeitpunkt der maximalen Inflation zusammen, sind also von Lungendehnungsafferenzen kontrolliert, ohne daß diese zu jedem Zeitpunkt der Salvenentwicklung einen Abbruch der Inspirationsphase erreichen. Im Vergleich zu Steady-state-Bedingungen - bezogen auf den Zeitpunkt der Registrierung nach der Läsion und unter Berücksichtigung möglicher dynamischer Veränderungen der Rhythmusstörung hin zu einer "stabilen Rhythmusstörung" - liegt hier unmittelbar nach der Ausschaltung eine längere und stärker schwankende Expirationsdauer (Phrenicusentladungspause) vor, in die einzelne künstliche Inflationen einfallen. Im physiologischen Normalfall (siehe Kontrollsalven) hätten sich bei unverändertem Atemantrieb und unverändertem afferenten Erregungszustrom der Lungendehnungsafferenzen (bezüglich konstanter Ventilation und konstantem F_{ACO_2} sind diese Bedingungen hier erfüllt) die postläsionalen Phrenicussalven jeweils früher entwickeln müssen. Aus der Abb. 5 wird deutlich, daß der hier erkennbare Läsionseffekt über einen Vagotomieeffekt quantitativ hinausgeht, wobei andererseits die Steuerung der Phrenicusentladungen durch die Lungendehnungsafferenzen zwar gestört, aber erhalten ist (vgl. dazu auch Befunde der Testung vagaler Einflüsse im postläsionalen Status).

Mehrfach konnte im Verlauf eines Experimentes beobachtet werden, daß mehrere Stunden nach Abschluß der N.i.s.-Läsionen sich eine Tendenz zur Regeneration des physiologischen Rhythmus zeigte, ohne diesen in den Beobachtungszeiträumen - bis zu 8 Stunden - zu erreichen. Eine genauere Analyse dieses Phänomens ist nicht Bestandteil dieser Untersuchung. Dennoch interessiert diese Beobachtung im Rahmen der Diskussion der Spezifität der "Bausteine" des Atemrhythmusgenerators, also auch des N.i.s.

Die folgende Abb. 7 zeigt unter künstlicher Beatmung ohne Immobilisierung (nur linke Bildhälfte) und im Zustand nach Vagotomie eine typische Registrierung einer beidseitigen Ausschaltung. Zwischen ein- und beidseitigem Absaugen liegen 8 Minuten. (Da der Absaugvorgang nur unter unbeeinträchtigter Sichtkontrolle durchgeführt werden kann, lag die möglichst rasch aufeinanderfolgende beidseitige Durchführung - gewöhnlich unter ständigem Spülen mit körperwarmer Ringer-Lösung - im Interesse einer schnellen Blutstillung.) Die ersten drei Phrenicussalven im Bild zeigen die Kontrollsituation. Im $\dot{V}$ -Signal wird die Interferenz zwischen spontaner Ventilation und Pumpenbeatmung am vagotomierten Tier deutlich. Nach einseitigem Absaugen verändert sich die Entladungscharakteristik des Phrenicus. In der nur wenige Sekunden währenden Plateaufrequenz (Definition s.o.) sind auch vagusafferenzunabhängige, kurze Frequenzeinbrüche zu erkennen, die in den regelmäßigen Phrenicusentladungen nach mehreren Minuten nicht mehr auszumachen sind. Dennoch ist der Entladungscharakter gegenüber der vorherigen Vagotomieatmung weiterhin verändert, indem eine 2,0 bis 2,3 s währende, plötzlich abbrechende Plateaufrequenz erreicht wird. Im $\dot{V}$ -Signal (linke Bildhälfte) wird eine Minderung der Interferenzen zwischen Pumpen- und Spontanatmung deutlich, die mit der verminderten Maximalfrequenz im Phrenicus einhergeht. Das von Spontanatmung unbeeinflusste $\dot{V}$ -Signal am immobilisierten Tier ist in der rechten Bildhälfte erkennbar.

Während nach einseitiger Ausschaltung bei intakten Nn. vagi - demonstriert anhand der Abbildungen 5 und 6 - eine deutliche Atemfrequenzminderung (in etwa 50% der Fälle) beobachtet werden kann-

Abb. 7

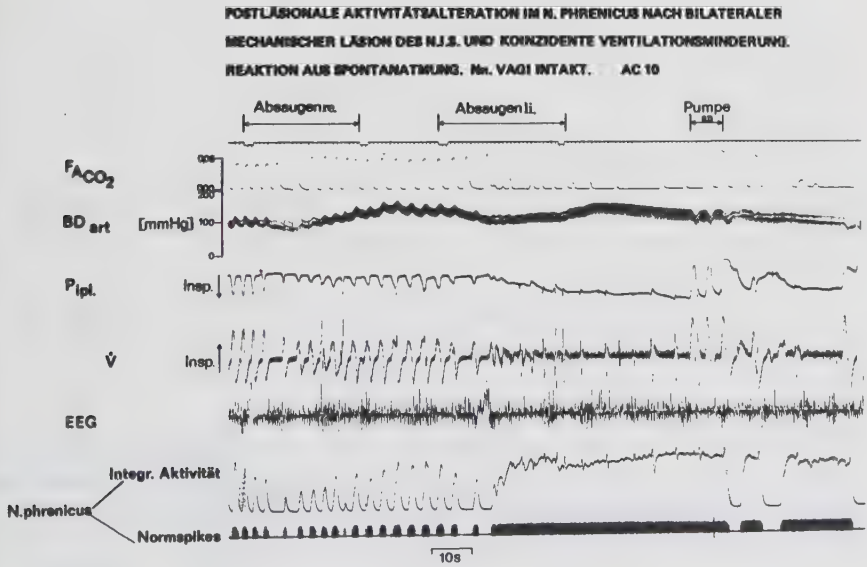


te, bleibt in diesem Versuch (Abb. 7) die Atemfrequenz sowohl unmittelbar nach der einseitigen Ausschaltung als auch nach 8 Minuten unverändert. Die Verlängerung der Inspirationsdauern geht zu Lasten der vergleichsweise langen Expirationsdauern in der Kontrollphase. Nach beidseitiger Ausschaltung erreicht die Expirationsdauer (siehe die beiden letzten Expirationsdauern im Bild) ihre Kontrollgröße.

Ein im Gegensatz zu den Koagulationsexperimenten häufiger Befund war die hier ablesbare sukzessive Blutdrucksteigerung nach ein- und beidseitiger Absaugung. Sie läßt sich in Einklang bringen mit den lokalisatorischen Befunden zur zentralnervösen Umschaltung pressorezeptorischer Afferenzen aus dem Carotissinus und Aortenbogen im Nucleus tractus solitarii (HELLNER und v. BAUMGARTEN, 1961; KOEPCHEN, 1971; SELLER und ILLERT, 1969), der, wie Abb. 1 und 3 zeigen, dem N.i.s. unmittelbar benachbart ist und somit häufig in den Bereich der Ausschaltung teilweise oder ganz miteinbezogen wurde (vgl. Tafeln 2 und 3).

Die Konsequenzen der N.i.s.-Läsion für die spontane Ventilation zeigt die Abb. 8. Nach einseitiger Ausschaltung bleibt zwar die Phrenicusaktivität gegenüber der Kontrolle (die ersten beiden Salven links im Bild) fast unverändert ($T_I = +0,3$ s), dennoch zeigt der Interpleuraldruck verminderte Ventilationsanstrengungen und das F_{ACO_2} -Signal eine Erhöhung des alveolaren CO_2 -Gehaltes an. Nach beidseitiger Ausschaltung zeigt der P_{ipl} zunehmend negative Drucke, die mit der wachsenden Momentanfrequenz der Phrenicussalve einhergehen, die ebenso wie der P_{ipl} die Kontrollwerte übertrifft. Die ventilationswirksamen spikeartigen (bezogen auf das Integralsignal) Entladungen im Phrenicus wurden häufiger im Zuge mechanischer Läsionen für einige Minuten beobachtet. Synchron traten auch in anderen Skelettmuskelgruppen Zuckungen auf. Das EEG spiegelt diese Aktivitäten nicht wider. Die ca. 55 s nach Ventilationsstillstand für drei Zyklen durchgeführte künstliche Ventilation zeigt, daß die alveolare CO_2 -Konzentration auf über 8 Vol% angestiegen war, d.h. eine physiologische Ventilation nach beidseitiger Ausschaltung nicht mehr gewährleistet ist. Andere

Abb. 8



Experimente haben gezeigt, daß in Abhängigkeit von der Zyklusdauer und somit der apneustischen Atemfrequenz eine Ventilation erreicht werden kann, die zu einem Steady state bei unphysiologisch hohen alveolaren CO_2 -Partialdrücken führt. Die Bedeutung von CO_2 -Druckänderungen für die Phrenicusentladungsschwellen wird unten ausgeführt.

3.1.1.4. *Neuronale und nervale Aktivitäten im Steady state*

Das häufig reproduzierbare postläsionale Entladungsverhalten paraambigualer respiratorischer Neurone im Steady state wird beispielhaft durch die Abb. 9 wiedergegeben. Die strenge Zuordnung des inspiratorischen Neurons in seinem Entladungsverhalten zur Entladungsdauer und auch zur Momentanfrequenz des Phrenicus ist evident. Die Pausendauer des Phrenicus (als auch des inspiratorischen Neurons) ist exakt der Entladungszeit (T_E) des expiratorischen Neurons zugeordnet. Während nach der (mechanischen) Ausschaltung die inspiratorische Aktivität apneustisch alteriert ist, zeigt die expiratorische Aktivität über eine geringe, konstante Verlängerung der Entladungsdauer hinaus keine Veränderungen.

Die besonders in der Expirationsphase zu erkennenden Druckschwankungen im P_{ipl} -Signal deuten auf ein Abklingen der Curarinwirkung und eine verbliebene ventilatorische Wirksamkeit der zentralnervösen respiratorischen Aktivität.

Die folgende Registrierung in Abb. 10, der nach der histologischen Kontrolle weitgehende gezielte Koagulationen rostral der Ableitstelle zugrunde liegen, nicht jedoch auf der kontralateralen Seite, zeigt das Entladungsverhalten eines R_α -Neurons aus dem Nucl. infrasolitarium bei intakten Nn. vagi synchron zur Phrenicusaktivität und zur Aktivität eines expiratorischen Einzelneurons. Beachtenswert ist die spontane, d.h. nicht auf einen akuten Eingriff beziehbare Umstimmung des Systems, die sich in der plötzlichen Verlängerung der spezifisch fehlerterminierten Inspirationen mit Übergang in die typisch apneustische Atmung ausdrückt. Dieser Vorgang geht mit einer Blutdrucksenkung von ca. 15 mm Hg

Abb. 9

Curarisierte, vagotomierte, künstlich beatmete Katze
 F_{ACO_2} 0,045 Nud. infrasolitarii beiderseits zerstört

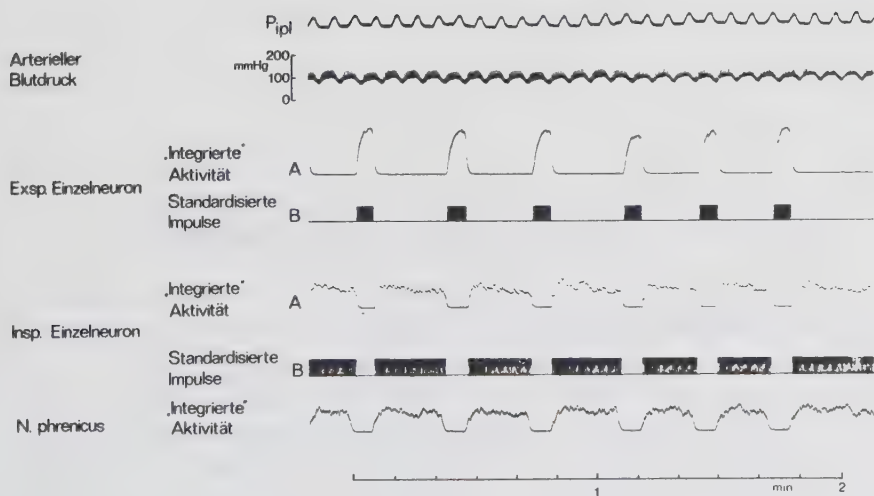


Abb. 10

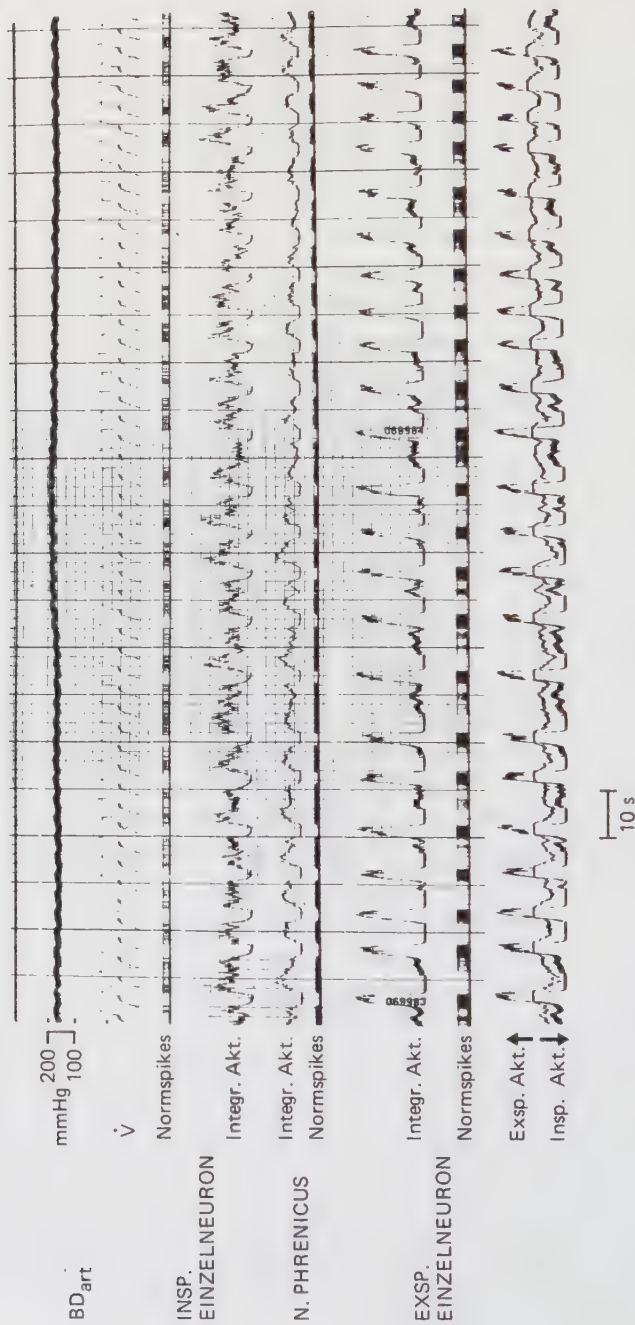
AKTIVITÄTEN EINES EXSP. UND OBERFLÄCHLICHEN INSP. HIRNSTAMMNEURONS
UND DES N.PHRENICUS NACH SUBTOTALER N.I.S.-LÄSION. N.I.S. RECHTS CAUDAL
DES OBEX INTAKT (ABLEITORT). NEUROMUSKULÄRE BLOCKADE. KÖNSTLICHE
BEATMUNG. Nn. VAGI BEIDERSEITIG INTAKT. AC 41



einher bei unveränderter Amplitude. Das Ende der ersten und vierten bis achten T_I fällt mit dem Maximum einer künstlichen Inflation zusammen (gemessen am $\dot{V}$ -Signal bei der postinspiratorischen Luftstromstärke mit dem Wert Null (siehe Null-Lage bei Pumpenstop), d.h., daß das Salvenende von Phrenicus und N.i.s.-Neuron weiterhin von Lungendehnungsafferenzen in beiden Zuständen triggerbar ist, während in der kurzen Phase der Umstimmung (zweite und dritte T_I) keine Triggerung erfolgt. Dieser Befund ist auch am intakten Tier reproduzierbar. Wenn man eine curarisierte Katze eupnoeisch künstlich ventiliert und dann das Atemminutenvolumen sukzessive heraufsetzt, kann eine 1:1-Triggerung zwischen Pumpen- und Phrenicusrhythmus in eine 2:1-Triggerung nach kurzer Umstimmungsphase, in der jedoch die Lungendehnungsafferenzen weiterhin das Ende der Phrenicusentladung determinieren, übergehen. Dieser Fall ist hier zu beobachten: Die sechste und siebente T_I sind fast zeitgleich ($\Delta T_I = 0,2$ s), die achte ist halbsolang. Unter dem Pumpenstop in Expirationsstellung, der bezüglich der Lungendehnungsafferenzen einer funktionellen Vagotomie entspricht (funktionelle bezogen auf die Entladungsschwelle, die zum Abbruch einer Phrenicusentladung führen kann), wächst die inspiratorische Entladungsdauer an und wird spontan beendet. Unter dem Ventilationsstop und der damit einhergehenden CO_2 -Druckerhöhung (siehe FA_{CO_2} -Signal nach dem Stop (die zeitliche Verzögerung gegenüber dem $\dot{V}$ -Signal resultiert aus der Länge des Ansaugschlauches) steigt die momentane Phrenicusentladungsfrequenz kontinuierlich an, während im N.i.s.-Einzelneuron ein zumindest quantitativ gleicher Effekt nicht beobachtet wird. Dieser Effekt könnte Ausdruck eines Rekrutierungsphänomens inspiratorischer Neurone sein, deren sich summierende Aktivität die Phrenicussalve widerspiegelt. Bemerkenswert ist der Aktivitätssprung in der Momentanfrequenz zwischen neunter und zehnter N.i.s.-Salve, der noch unter Ventilationsstop erfolgt. Nach Wiederaufnahme der Ventilation bei unveränderter Ventilationsgröße stellt sich rasch die vorige FA_{CO_2} neu ein. Dennoch erreicht das Entladungsverhalten des N.i.s.-Neurons einen Steady state auf deutlich anderem Niveau als vor dem Pumpenstop, während die Plateaufrequenz des Phrenicus auf das vorige Niveau zurückkehrt. Darüberhinaus ist die inspiratorische Entladung nicht

Abb. 11

Reziprokes Entladungsverhalten



weiterhin pumpengetriggert, wie vor dem Ventilationsstop. Eine solche erneute Umstimmung des Systems, offenbar induziert durch den kurzen Ventilationsstop, konnte auch in anderen Experimenten gesehen werden, in denen ein am intakten Tier voll reversibler Eingriff (bezogen auf meßbare Parameter) zu über den Eingriff hinausreichenden, (vorübergehend) bleibenden Veränderungen in den Parametern der Respiration führte, was formal als Labilisierung des Funktionssystems bezeichnet werden könnte.

Einen besonderen Befund zeigt das expiratorische Einzelneuron, das mit niederfrequentem Dauerfeuer in der Inspirationsphase entlädt. Parallel zu dem leichten Absinken der inspiratorischen Entladungsfrequenzmaxima zu Beginn der Registrierung steigen die Maxima des expiratorischen Neurons deutlich an. Formal hat eine reziproke Tonusverschiebung zwischen in- und expiratorischer Aktivität stattgefunden.

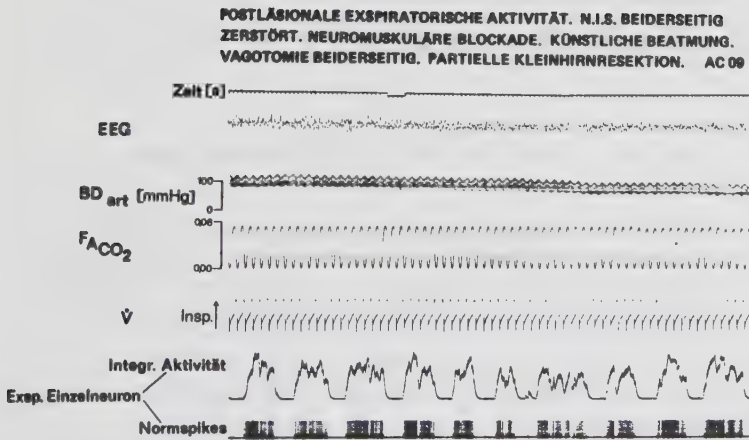
In Abb. 11 wird dieses reziproke Entladungsverhalten anhand der Registrierung aus einem anderen Versuch in besonderer Weise verdeutlicht. Im Zuge beidseitiger Koagulationen im Gebiet des N.i.s. konnten atypische Entladungen expiratorischer Neurone ausgelöst werden, die sich auch schon nach einseitiger Koagulation (siehe Abb. 10, N.i.s.-Aktivität in der 13. Salve synchron zu Frequenzschwankungen des expiratorischen Dauerfeuers) andeuten. Diese atypischen Entladungen bestehen in einer Aktivität während der Inspirationsphase, deren Momentanfrequenz sich zu jeder Zeit reziprok zu Schwankungen der Momentanfrequenz inspiratorischer Entladungen verhält. Eine solche Beziehung besteht auch bei (funktioneller) Vagotomie weiter, woraus auf den intrazentralen Charakter dieser Wechselwirkung geschlossen werden darf. Am intakten Tier wurden in dieser Region niemals frequenzmodulierte expiratorische Neurone gefunden, so daß das wiederholte Auffinden einer solchen postläsionalen Aktivität Überzufällig ist. Das Äquivalent dieser Entladung beim intakten Tier wäre eine unter der Inspiration stetig fallende Entladungsfrequenz reziprok zur rampenförmigen Frequenzentwicklung inspiratorischer Neurone mit aufschießender Entladungsfrequenz am Ende der Inspiration.

Die Registrierung zeigt das reziproke Entladungsverhalten von Phrenicusaktivität und einem expiratorischen Einzelneuron. Diese läßt sich im Detail verfolgen in der untersten Abbildungszeile, in der das Phrenicus-Integral-Signal in das des expiratorischen Neurons phototechnisch um die Zeitachse gespiegelt eingeblendet ist, so daß aus der Kurvenparallelität die reziproke Entladung erkennbar wird. Auffällig ist die in engen Grenzen schwankende Entladungspause des expiratorischen Neurons (3,2 bis 4,4 s). Diese geht einher mit einer inspiratorischen Entladungsfrequenz, die bei Einsetzen der expiratorischen Aktivität einen bestimmten (Schwellen-)Wert unterschreitet. So erkennt man in dem Zeitvergleich zwischen inspiratorischem Neuron und expiratorischem Neuron (Orientierung an Normspikes), daß die expiratorische Aktivitätsphase in die inspiratorische 200 bis 300 ms lang hineinreicht. In dieser Zeit wird vom inspiratorischen Neuron die Schwellenfrequenz erreicht, nicht jedoch in der Phrenicusentladung, deren Entwicklung um eben diesen Zeitbetrag verzögert erfolgt, aber gleichzeitig mit dem inspiratorischen Neuron abbricht.

Synchron zur spontanen Blutdruckerhöhung (Bildmitte) steigt die Aktivität des inspiratorischen Neurons deutlicher als im Phrenicus an und fällt bei der Senkung des Blutdruckes wieder ab. Sie steigt bei dem erneuten Wiederanstieg des Blutdruckes (Anstieg des Mitteldruckes um 7 mm Hg, rechts im Bild) erneut an. Das Aktivitätsniveau des expiratorischen Neurons bleibt unter den Blutdruckschwankungen scheinbar unverändert, was dem Befund entspricht, daß die "überschwelligen" inspiratorischen Aktivitäten den inspiratorischen Aktivitätszuwachs bei weiterhin bestehenden "unterschwelligen" Frequenzeinbrüchen bedingen. Für genauere statistische Analysen ist die Schwingungsdauer des Blutdruckes bei der Varianz der neuronalen und nervalen Aktivitäten (vgl. als Beispiel die dritte, elfte und sechzehnte expiratorische Entladung mit dem jeweiligen momentanen Blutdruck) zu kurz, um eine signifikante Korrelation erwarten zu dürfen.

Besonderheiten expiratorischer postläsionaler Aktivität stellt durch einen nicht reproduzierten Einzelbefund die Abb. 12 dar.

Abb. 12



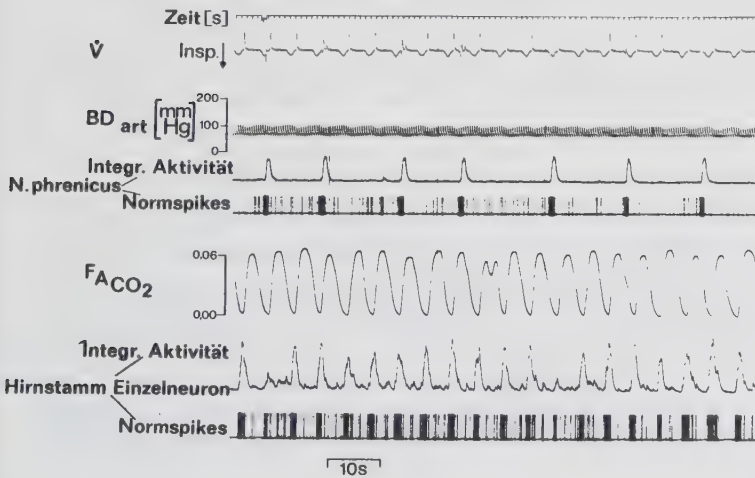
Zwar konnten in wenigen Fällen so stark verlängerte Expirationsdauern als Pausendauern der Phrenicusentladung gemessen werden, daß sie über die mittlere T_I hinausgingen, jedoch gelang in diesen Zuständen sonst keine expiratorische Ableitung. Bemerkenswert ist, daß das Erscheinungsbild des Integralsignals keine definierbaren Unterschiede zu einer typischen apneustischen (inspiratorischen) Entladung zeigen. Das nicht registrierte Phrenicus-signal wurde im Vergleich am Oszillographen verfolgt. Bemerkenswert war die im Anschluß an diese Registrierung gemachte Beobachtung, daß nach Gabe von Cardiazol sich die Verhältnisse insoweit umkehrten, als die T_E kleiner als die T_I wurde, die sich auch absolut so stark verlängerte, daß eine typische apneustische Atmung resultierte.

Ebenfalls einen nicht reproduzierten Einzelbefund zeigt die Abb. 13 nach Transektion der Medulla auf Höhe der Tubercula acustica und beidseitiger N.i.s.-Läsion. Es zeigt sich eine physiologische T_I , jedoch bricht die Phrenicusaktivität nicht ab, sondern geht in ein niederfrequentes Dauerfeuer in der " T_E " über. Im $\dot{V}$ -Signal erkennt man die geringe Ventilationswirkung der Phrenicusentladungen, die der der Atempumpe überlagert ist. Die Expirationsdauer ist stark verlängert und schwankt. Die Aktivität eines "Hirnstamm-Einzelneurons" entstammt einem Gebiet, das vor der Hirnstammtransektion als expiratorisch entladend identifiziert wurde (Koordinaten: 2,83 mm caudal vom Obex, 3,92 mm links lateral der Mediosagittallinie und 2,70 mm tief). Aus diesem Gebiet wurde nach der Hirnstammdurchschneidung diese frequenzmodulierte, mit ihren Entladungsfrequenzmaxima pumpensynchrone Aktivität vom beidseits vagotomierten Tier abgeleitet. Da eine Artefaktbildung methodisch unwahrscheinlich ist, muß die Interpretation dieses Befundes offenbleiben. Eine funktionelle Zugehörigkeit des Neurons zu respiratorischer Aktivität ist zum Zeitpunkt der Ableitung nicht erkennbar.

Abb. 13

POSTLÄSIONALE AKTIVITÄTEN IM N. PHRENICUS UND EINEM HIRNSTAMMNEURON
IM BEREICH DER EXPIRATORISCHEN POPULATION NACH SUBTOTALER, MEDULLÄRER
TRANSEKTION AUF HÖHE DER TUBERCULA ACUSTICA UND ZERSTÖRUNG DER N.I.S.
BEIDERSEITIG.

AC 26



3.1.1.5. Zusammenfassung

Es konnten folgende qualitative Befunde erhoben werden:

- 1) Es können zwei stabile Zustände einer apneustischen Atmung definiert werden:
 - a) die typisch apneustische Atmung,
 - b) die spezifisch fehlerterminierte Inspiration, die in eine typisch apneustische Atmung übergehen kann.Der Zustand b) wurde nur in Läsionsexperimenten, die mit der Koaquulationstechnik durchgeführt wurden, beobachtet.
- 2) Die spezifisch fehlerterminierte Inspiration ebenso wie die typisch apneustische Atmung sind qualitativ, aber auch quantitativ, signifikant von der Vagotomieatmung unterscheidbar.
- 3) Die spezifisch fehlerterminierte Inspiration kann in den Zustand der typisch apneustischen Atmung übergehen und dieser in den ersteren zurückkehren, sofern er aus diesem hervorgegangen ist.
- 4) Nach einseitiger mechanischer oder koagulationalbedingter N.i.s.-Läsion kann weiterhin eine Triggerung der Atmung durch die vaginalen Lungendehnungsafferenzen erfolgen. Diese Kontrolle variiert von Zyklus zu Zyklus und kann spontan ganz ausbleiben.
- 5) In der Hälfte der Fälle einseitiger Ausschaltungen bei intakten Nn. vagi bleibt der Übergang in die apneustische Atmung aus.
- 6) Die momentane Entladungsfrequenz im Phrenicus nimmt im allgemeinen im Zuge sukzessiver Ausschaltung (einseitig gegenüber beidseitig) ab.
- 7) Nach beidseitigen N.i.s.-Läsionen erfolgt weiterhin eine spontane Ventilation. Diese ist jedoch insuffizient und läßt keine physiologischen alveolären CO₂-Konzentrationen zu.
- 8) Das postläsionale Frequenzprofil inspiratorischer, paraambigualer Neurone gleicht dem, das vom N. phrenicus abgeleitet wird.
- 9) Die Entladungsparameter der expiratorischen Neurone können ein unterschiedliches Verhalten im Frequenzprofil nach der Ausschaltung gegenüber der Kontrolle zeigen:

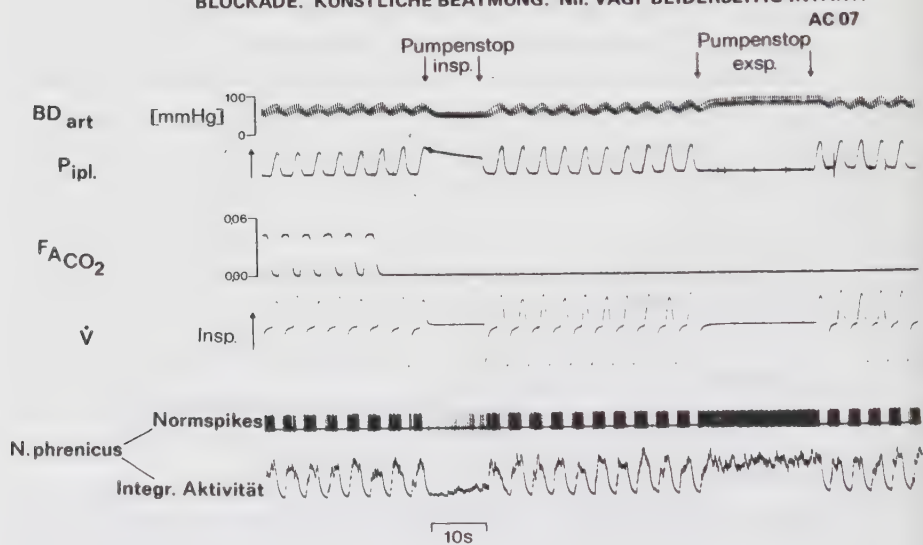
- a) Die Neurone verhalten sich qualitativ gleich bei geringer Verlängerung der T_E .
 - b) Sie entladen inspiratorisch frequenzmoduliert reziprok zur inspiratorischen Aktivität bei geringer Verlängerung von T_E .
 - c) Sie können bei stark verlängerten Expirationsdauern ein den inspiratorischen Salven typisch apneustischer Atmung analoges Frequenzprofil zeigen, in dem Oszillationen um eine ideelle Plateaufrequenz auftreten.
- 10) Es gibt eine Verbindung zwischen inspiratorischer und expiratorischer Aktivität: Die expiratorische Aktivität kann sich in jeder Phase des Atemzyklus immer dann zeigen, wenn die momentane Entladungsfrequenz der inspiratorischen Seite einen bestimmten Schwellenwert unterschreitet. Dieses Verhalten wird mit zunehmender N.i.s.-Ausschaltung deutlicher (Beobachtung expiratorischer Entladungen in Inspiration), was formal einer Senkung der expiratorischen Entladungsschwelle entspricht.
- 11) Diese reziproken Aktivitätsbeziehungen sind lungendehnungsafferenzunabhängig.
- 12) Das postläsionale Funktionssystem der Rhythmogenese ist in einem labilen Zustand, d.h., daß eine spontane, mit Blutdruckschwankungen einhergehende oder ventilationsabhängige und auch pharmakologische Umstimmung des Systems erfolgen kann, die sich durch Änderung neuronaler oder nervaler Meßgrößen mit Erreichen eines neuen Zustandes ausdrückt.
- 13) Nach Transektion des Hirnstammes auf Höhe der Tubercula acustica und beidseitiger N.i.s.-Läsion wurde in einem Einzelexperiment keine apneustische Atmung, sondern eine stark verlängerte und schwankende T_E beobachtet.

3.1.2. Die vaquasafferenzabhängigen Effekte

Diese umfassen im Gegensatz zu den unter 3.1.1. abgehandelten Ergebnissen Eingriffe, die nicht der Läsion, sondern der Funktionsprüfung respiratorischer Aktivitäten vor und nach Läsion galten und die die Abhängigkeit bzw. Beeinflußbarkeit eines Zustandes von vaqalen Afferenzen untersuchen sollen. Wurde in anderem Zu-

Abb. 14

LUNGENDENNUNGS- UND ENTDEHNUNGSREAKTION IM N.PHRENICUS.
N.I.S. BEIDERSEITIG (RE. GERINGFÜGIG) ZERSTÖRT. NEUROMUSKULÄRE
BLOCKADE. KÜNSTLICHE BEATMUNG. Nn. VAGI BEIDERSEITIG INTAKT.



sammenhang einer der hier abzuhandelnden Effekte in der jeweiligen Abbildung mitvorgestellt, so wurde bereits darauf hingewiesen.

Zur Situation am intakten Tier siehe Ausführungen der Einleitung.

3.1.2.1. *Beobachtungen nach Läsion des N.i.s.*

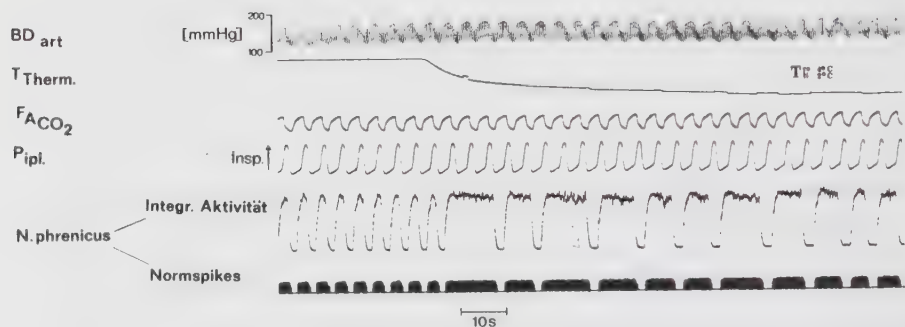
Die Abb. 14 verdeutlicht die Auswirkungen einer subtotalen N.i.s.-Läsion durch Absaugen auf die zentralnervösen Effekte der Lungendehnungsafferenzen. Eine Lungendehnung wurde durch Pumpenstop am Ende einer Pumpeninflation, eine Nichtdehnung durch Pumpenstop in Lungendeflationsstellung (Lungenvolumen entspricht dem Wert der funktionellen Residualkapazität) erreicht. Letztere entspricht nicht einer Lungenentdehnung.

Das Frequenzprofil der Phrenicusentladungen zeigt ein durch die Ausschaltung induziertes, alteriertes Entladungsverhalten mit geringer Plateaufrequenzbildung in der Kontrolle auf. Die Entladungen sind pumpengetriggert. Beim Pumpenstop in Inflationsstellung wird die rhythmische Phrenicusentladung unterbrochen, jedoch bleibt ein niederfrequentes Dauerfeuer erhalten, das mit kontinuierlich sinkendem Lungenvolumen (geringe Undichtigkeit des Systems) - wie am P_{ipl} -Signal erkenntlich wird (der Pfeil deutet die Anstiegsrichtung des Drucks gegenüber Atmosphärendruck an) - stetig zunimmt. Ein solches Entladungsverhalten kann am intakten Tier nicht beobachtet werden. Unter anhaltender Lungendehnung oder rhythmischer Ventilation mit künstlich erhöhtem V_T am intakten Tier kann zwar eine Dämpfung inspiratorischer Aktivität gesehen werden, dennoch bleibt der Alles-oder-Nichts-Charakter des lungendehnungsabhängigen Inspirationsbegrenzungsmechanismus erhalten.

Beim Pumpenstop in Deflation erscheint eine nicht spontan beendete apneustische Phrenicussalve ($T_I = 22$ s). Dieser Befund zeigt erneut, daß die apneustische Atmung, auch als Folge mechanischer Läsionen, kein zentraler Vagotomieeffekt ist, sondern im Gegenteil die Apneusis bereits in einem Versuchsstadium subtotaler Läsionen reproduziert werden kann, in dem die Atmung noch völlig

Abb. 15

VAGUSKÜHLEFFEKT NACH EINSEITIGER N.I.S.-LÄSION. NEUROMUSKULÄRE BLOCKADE.
KÜNSTLICHE BEATMUNG. $F_{A\text{CO}_2}$ BEI 0.043. AC 42

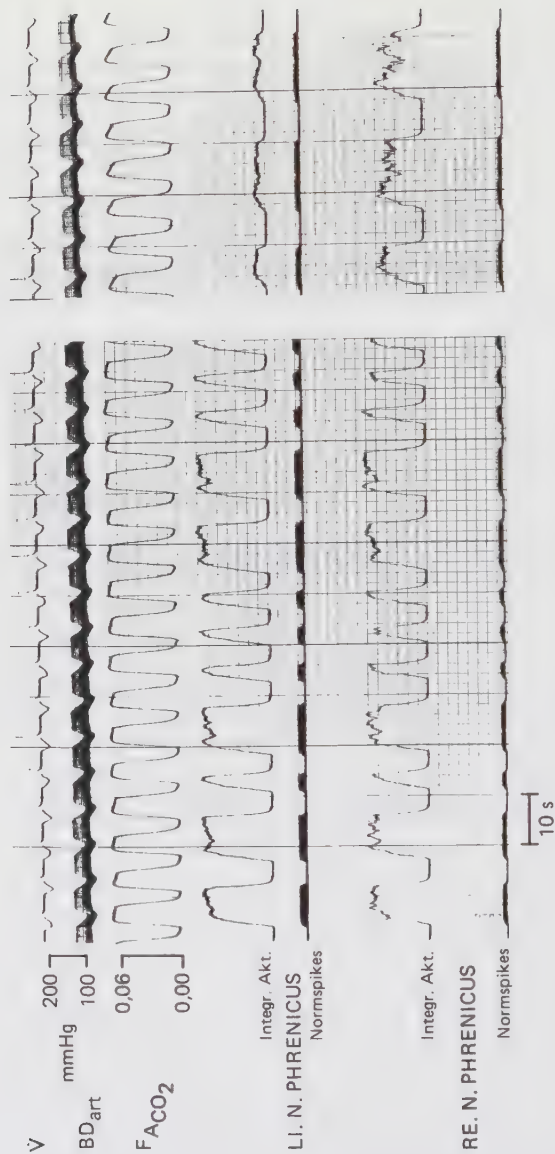


auf dem Wege über Lungendehnungsafferenzen triggerbar ist. Auch hierin drückt sich die lokalisatorische Spezifität der Ausschaltungen aus. Der gleiche Effekt wird durch Abb. 15 dokumentiert. Nach einseitiger Koagulationsläsion geht die bezüglich der Frequenzmaxima in der Salve nicht meßbar veränderte Phrenicusaktivität unter Vaguskühlung in eine typisch apneustische Atmung über. Bemerkenswert ist die erneute Beobachtung (vgl. Abb. 10 und 16) einer pumpengetriggerten, typisch apneustischen Atmung im Verhältnis ganzzahliger Vielfacher zwischen Pumpen- und Phrenicuszyklen. Unter der einsetzenden Kühlung verliert die vagale Afferenz erst nach drei apneustischen Zyklen vollständig die Kontrolle über die Inspirationsbegrenzung, wie die zeitlichen Korrelationen zwischen Phrenicuspikesignal sowie P_{ipl} -Signal ausweisen. Dieser Beobachtung könnte die sukzessive Funktionsunterbrechung der Lungendehnungsafferenzen durch die von außen nach innen voranschreitende Kühlung zugrundeliegen. Dabei bleibt die maximale Entladungsfrequenz in den Phrenicussalven vor und nach der Vaguskühlung unverändert, während die (zentralnervöse) Atemfrequenz bei geringer Verlängerung der Expirationsdauern auf weniger als die Hälfte abfiel. Darin drückt sich eine erhebliche Zunahme der Gesamtaktivität im Phrenicus gegenüber dem (postläsionalen) Kontrollzustand aus, die auch im neu erreichten Funktionszustand (letzte und vorletzte Salve der Abbildung) bestehen bleibt. Es zeigt sich an der sukzessiven Verkürzung der apneustischen Phrenicussalven bei gleichzeitig aufgehobenem Lungendehnungseinfluß, daß die Inspirationsbegrenzung im Augenblick der plötzlich einsetzenden mangelhaften Kontrolle der peripheren Ventilation am unsichersten ist (größte T_I , größte Schwankungsbreite der T_I) und sukzessive ein neues, vagusunabhängiges Niveau erreicht, das stabiler ist (bezüglich der T_I -Schwankungsbreite) als das noch vagusgetriggerte Übergangsniveau. Formal bedeutet das, daß ein intrazentraler, inspirationsbegrenzender Mechanismus nach Fortfall der Lungendehnungskontrolle erst verzögert das mögliche Maximum an nach der Läsion verbleibender inspirationsbegrenzender Kontrolle erreicht. Diese dynamischen Veränderungen bleiben auf die Inspirationsphase beschränkt, woraus formal geschlossen werden kann, daß der intrazentrale, inspira-

Abb. 16

Zustand nach bilateraler subtotaler N.i.s. - Läsion.

Nn. vagi intakt, Künstliche Beatmung, Immobilisation.



tionsbegrenzende Mechanismus oder das durch ihn determinierte Maß inspiratorischer Aktivität nach bereits einseitiger Ausschaltung und aufgehobenem Lungendehnungs-Feedback keinen quantitativen Einfluß auf denjenigen Mechanismus nimmt, der die Expirationsdauer festlegt.

In Abb. 16 wird nach beidseitiger subtotaler mechanischer N.i.s.-Läsion eine apneustische, pumpengetriggerte Atmung im Steady state gezeigt (links im Bild), deren Phrenicussalven sich gegenüber dem Pumpenrhythmus im Verhältnis 1:1 oder 1:2 präsentieren, wie die zeitliche Korrelation zwischen $\dot{V}$ -Signal und Phrenicuspikes ausweist. Es treten Schwankungen der T_E zwischen 3,3 und 4 s auf, die mit einem schwankenden Einsatz der Phrenicussalven einhergehen. Nach beidseitiger Vagotomie nimmt die Aktivität im rechten Phrenicus, bezogen auf die maximale Momentanfrequenz, ab. (Die Ableitung des linken Phrenicus ist mit dem Kontrollwert nicht mehr vergleichbar, da die mechanische Vagotomie zur Veränderung der Phrenicusauflage an der Ableitelektrode führte.) Die Gesamtaktivität sinkt nach Vagotomie nach Auswertung des Integralsignals um ca. 20 Prozent ab, was im Gegensatz zum in Abb. 15 gezeigten Verhalten zum Teil auf die Verlängerung der Expirationsdauern auf 6-7 s zurückzuführen ist. Die Entladungsspitzenfrequenz in der Salve geht einher mit einer geringen (ventilatorischen) Senkung des CO_2 -Drucks.

Eine Aussage über ein gesetzmäßiges Verhalten der Phrenicusaktivität bezüglich seiner Gesamtaktivität (Maß: Impulse/min) oder seiner maximalen Momentanfrequenz (Maß: Impulse/s) vor und nach Vagotomie im postläsionalen Zustand läßt sich nicht treffen. So konnte von Versuch zu Versuch - in (zusätzlicher) Abhängigkeit von der vagalen Afferenz (bei subtotalen oder einseitigen Ausschaltungen) eine Erhöhung oder Erniedrigung der Gesamtaktivität des Phrenicus gegenüber der Kontrolle beobachtet werden. Die Beobachtung, daß nach sukzessiver (mechanischer) Ausschaltung die maximale momentane Entladungsfrequenz im Phrenicus abnimmt, berücksichtigt nicht den Umstand, daß nach quantitativer N.i.s.-Läsion niemals Lungendehnungsreaktionen oder Pumpentriggerungen

beobachtet werden konnten, d.h., falls eine (zentrale) Vagotomie zum Absinken der maximalen Momentanfrequenz führen kann, dann darf dieser Effekt nicht allein auf die Ausschaltung inspiratorischer Neurone zurückgeführt werden. Da bei Absinken der maximalen Momentanfrequenz im Phrenicus bei gleichzeitigem Absinken der Gesamtexpirationsdauer (T_E/min) theoretisch dennoch die Phrenicusgesamtaktivität erhalten oder gesteigert sein kann, wären Beobachtungen gesetzmäßiger Veränderungen von großem Interesse für die Differenzierung zentralnervöser Kontrollmechanismen inspiratorischer Aktivität. Da aber der Eingriff der Ausschaltung (wie unter 3.2. auszuführen sein wird), die CO_2 -Empfindlichkeit des Restsystems herabsetzt, muß dieser Befund zusätzliche Berücksichtigung bei der Frage finden, welche materielle Grundlage die Aktivitätsminderungen nach Ausschaltung haben. Nach den vorliegenden Befunden können sowohl die CO_2 -Empfindlichkeit des Systems als auch die N.i.s.-Funktion und auch die Vagusafferenzen Einfluß auf die inspiratorische Gesamtaktivität gewinnen. Da CO_2 -Empfindlichkeitsänderung und N.i.s.-Läsion gekoppelt sind, läßt sich als Variable nur der Vaguseinfluß experimentieren, der sowohl Hemmungen als auch Förderungen (Abb. 16) der Gesamtaktivität des Phrenicus zeigte. Da die CO_2 -Empfindlichkeitsänderung von Versuch zu Versuch einen unterschiedlichen Wert (bezogen auf die Phrenicusschwellen) zeigte, konnte je nach FACO_2 -Niveau der Kontrolle in einigen Versuchen keine postläsionale Aktivität mehr beobachtet werden, ohne das Atemminutenvolumen zu senken und damit den CO_2 -Druck zu erhöhen.

3.1.2.2. Zusammenfassung

Folgende qualitativen Befunde wurden erhoben:

- 1) Lungendehnungs- und -entdehnungseffekte sind auch nach subtotaler N.i.s.-Ausschaltung im Phrenicus nachweisbar.
- 2) Die Phrenicusentladungsfrequenz in der Salve kann nach subtotaler Ausschaltung ein reziprokes Verhalten gegenüber dem Grad der Lungendehnung annehmen (vgl. Abb. 14).
- 3) Nach einseitiger Läsion kann sich im Zustand fehlender Lungendehnungskontrolle eine typisch apneustische Atmung ausbilden.

- 4) Eine sukzessive Verminderung des vagalen afferenten Erregungszustroms durch Kühlung nach einseitiger Läsion kann eine Störung der Inspirationsbegrenzung hervorrufen, die aber bis zum Erreichen der Blockade des Nerven noch eine sporadische Triggersung durch die Lungeninflation erlaubt.
- 5) Im Zustand einseitiger oder beidseitiger subtotaler Läsion konnte nach Vagotomie ein Abfall, nicht aber ein Anstieg der maximalen Momentanfrequenz im Phrenicus beobachtet werden, während die Phrenicusgesamtaktivität sowohl Anstiege, aber auch Abfälle zeigte.
- 6) Bei vollständigen Läsionen konnten keine lungen(ent)dehnungsafferenzabhängigen Reaktionen der Entladungsparameter erkannt werden.

3.1.3. Die ventilationsabhängigen Effekte

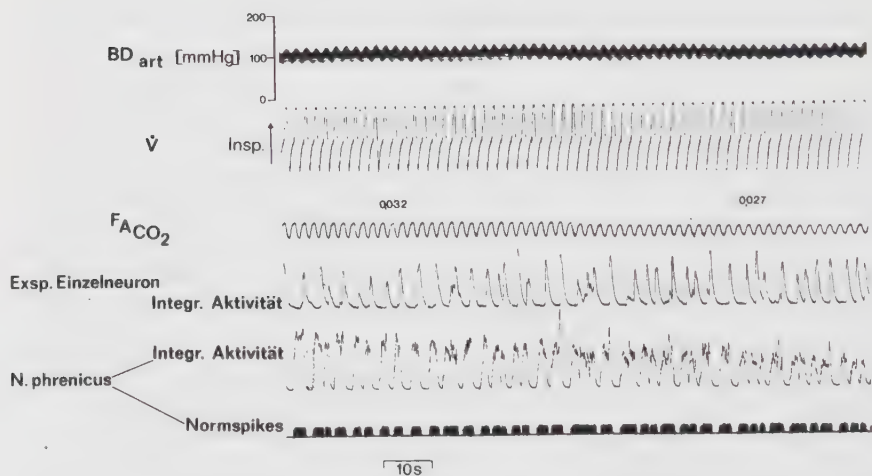
Im Unterschied zu den vagusabhängigen Effekten werden in diesem Abschnitt Befunde vorgestellt, die durch eine Veränderung künstlicher Ventilationsparameter bewirkt wurden, wobei die beobachteten Effekte also eine Funktion blutchemischer Veränderungen sind. Auf das Problem der Interferenz mit vagusafferenzabhängigen Effekten wurde oben verwiesen. Im Rahmen methodischer Überlegungen muß auch beachtet werden, daß unter Vagotomie die Afferenzen der peripheren Chemorezeptoren in den Aortenglomera, die ja einen Teil der Chemosensitivität vermitteln, unterbrochen sind, da bei der Katze der Aortennerv in den Vagus anatomisch integriert ist.

3.1.3.1. Beobachtungen nach Läsion des N.i.s.

Die Abb. 17 zeigt einen Ausschnitt aus einer Hyperventilationsreaktion aus demselben Versuch, der bereits in Abb. 10 vorgestellt wurde. Es ist im Vergleich der Phrenicusaktivitäten deutlich zu erkennen, daß aus der typisch apneustischen Atmung in Abb. 10 sich unter der Hyperventilation spezifisch fehlerterminierte Inspirationen entwickelt haben (vgl. auch Abb. 4). Diese Reaktion konnte in verschiedenen Versuchen beobachtet werden. Unter der Hyperventilation verstärken sich die Frequenzeinbrüche

Abb. 17

POSTLÄSIONALE AKTIVITÄTSBEZIEHUNGEN ZWISCHEN EXSP.
EINZELNEURON UND N.PHRENICUS UNTER HYPERVENTILATION.
N.I.S.-LÄSION BEIDERSEITIG. Nn. VAGI INTAKT. AC 41

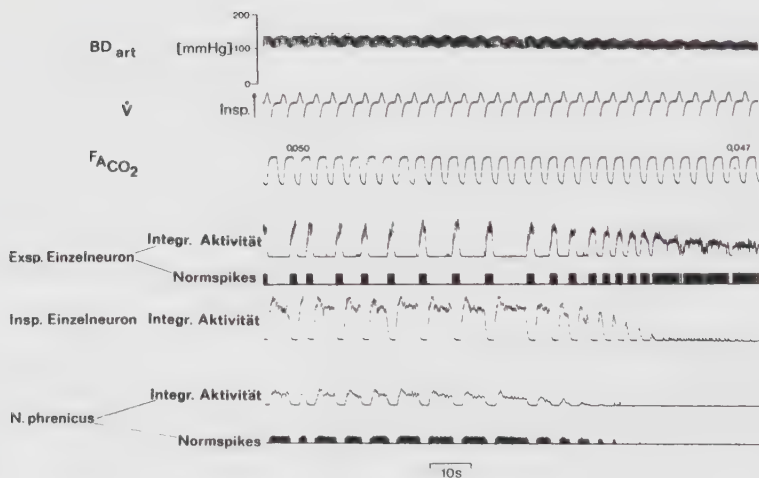


in der apneustischen Salve, deren Spitzenfrequenzniveau sinkt, so daß die Frequenzeinbrüche in der Salve immer häufiger den Wert Null erreichen und somit eine Entladungspause in der Phrenicusaktivität entsteht. Die expiratorische Aktivität zeigt gegenüber dem Phrenicus ein CO_2 -abhängiges, reziprokes Verhalten, das bei höheren CO_2 -Drucken noch auf die Phrenicuspause beschränkt bleibt, während die Aktivität bei weiter sinkendem CO_2 -Druck sich auch während der Phrenicusentladungen (bei Momentanfrequenzwerten > 0) entwickelt. Es fällt der geringe CO_2 -Empfindlichkeitsverlust in diesem Experiment auf (Statistik unter 3.2.). Dieser Hyperventilationseingriff in einem Koagulationsexperiment bei intakten *Nn. vagi* zeigt, daß die apneustische Atmung auf dem Niveau niedriger alveolärer (und somit arterieller) CO_2 -Drucke in einen Typus überführt werden kann, der sich durch Unregelmäßigkeit der Phrenicusfrequenzentwicklung in der Salve und schwankende Expirationsdauern auszeichnet. Die T_E -Schwankungen lassen sich durch zwei unabhängige Mechanismen plausibel machen: Die kurzen Expirationsdauern sind lungendehnungssynchron und somit pumpenfrequenzabhängig, die längeren sind zentralnervösen Ursprungs und entsprechen denjenigen, die unter Eupnoe bei der typisch apneustischen Atmung beobachtet wurden.

Die in Abb. 18 dargestellte Reaktion zeigt am immobilisierten Tier den Einfluß des isolierten O_2 -Mangels ohne Hypercapnie auf die respiratorischen Aktivitäten (aus gleichem Versuch wie die Abb. 10 und 17). Der O_2 -Mangel ($F_{A\text{O}_2} = 0,12$) setzte 130 s vor der abgebildeten Registrierung ein. Es fällt auf, daß sich unter dem O_2 -Mangel die typisch apneustischen Phrenicussalven und neuronalen, inspiratorischen Entladungszeiten vergrößern, um sich kurz vor der Apnoephase von Salve zu Salve sukzessiv zu verkürzen. Die Plateaufrequenzen zeigen nur im Phrenicus eine geringe Steigerung vor dem kontinuierlichen Abfall bis zur zentralen Apnoe, während das inspiratorische Neuron keine Steigerung erkennen läßt, dagegen aber länger auf seinem Plateaufrequenzniveau, unverändert entlädt. Deutlich ist die Konstanz der Expirationsdauern bis kurz vor Einsetzen der Apnoe. Die Senkung der maximalen expiratorischen Momentanfrequenz zeigt eine geringere Abnah-

Abb. 18

O₂-MANGELREAKTION EINES EXSP. UND INSP. EINZELNEURONS UND
DES N.PHRENICUS. N.I.S. BEIDERSEITIG ZERSTÖRT. Nn. VAGI GEKÜHLT
BEI RE: 3.4° C, LI: 4.8° C. AC 41



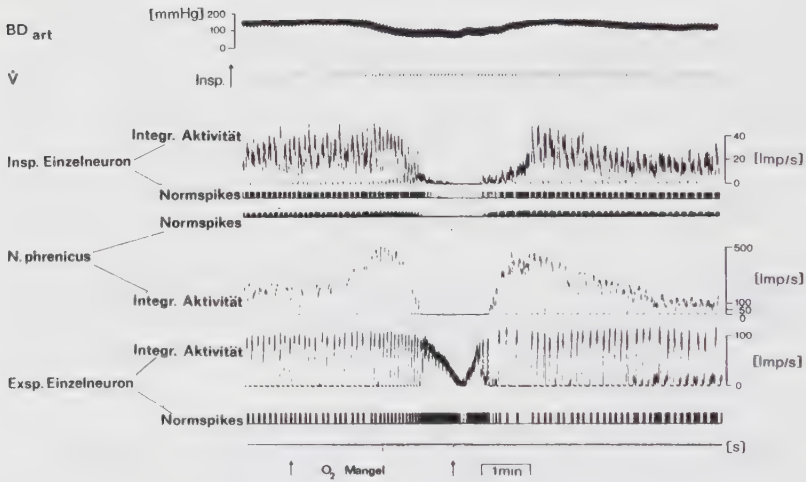
me pro Salve als die inspiratorische Seite. Diese expiratorische Aktivität entlädt in der zentralnervösen Apnoephase mit ständig sinkender Momentanfrequenz in der Dauerentladung, die rhythmische Frequenzeinbrüche zeigt. Unter der Voraussetzung, daß Phrenicussignal und inspiratorisches Einzelneuron die gesamte inspiratorische Hirnstammaktivität repräsentieren, liegt hier eine vagusunabhängige, von der inspiratorischen Entladungsaktivität ebenfalls unabhängige Rhythmizität eines expiratorischen Neurons vor. Die unter dem O_2 -Mangel zu beobachtende F_{ACO_2} -Senkung bei unveränderter Ventilationsgröße läßt sich durch die verminderte Zellatmung oder den sinkenden Blutdruck erklären.

Aus dem mehrfach beobachteten (vgl. auch Abb. 19), unterschiedlichen Entladungsverhalten zwischen Phrenicus und einem inspiratorischen Neuron unter O_2 -Mangel kann der vorsichtige Schluß gezogen werden, daß diesem Phänomen eine räumliche Summation inspiratorischer, neuronaler Aktivitäten zugrundeliegt, die durch die Aktivierung aus der maximal erregten O_2 -Mangel-Chemosensitivität hervorgerufen wird. Die Darstellung der direkten afferenzunabhängigen O_2 -Mangel-Empfindlichkeit der respiratorischen Neurone unter peripherer Chemodenervierung am sonst intakten Tier wurde von BORCHERT et al. (1978; Publikation in Vorbereitung) geleistet).

Die nachfolgende Abb. 19 zeigt an einem anderen Versuch die Übersicht über den Gesamtverlauf einer O_2 -Mangel-Reaktion mit den Aktivitäten vor und nach der Reaktion. Das künstlich ventilierte Tier wurde einer F_{AO_2} von 0,10 ausgesetzt (Zeitraum durch Pfeile markiert). Nach Beendigung der O_2 -Mangelbeatmung wurde zur schnelleren Oxygenierung kurzfristig die Pumpenfrequenz erhöht (s. $\dot{V}$ -Signal). Die typisch apneustische Atmung zeigt vor der Apnoephase unter Steigerung der maximalen Momentanfrequenz in der Phrenicussalve eine starke T_I -Verkürzung und bewegt sich nach der O_2 -Mangel-Ventilation parallel zur inspiratorischen Aktivität des Einzelneurons auf ein neues Aktivitätsniveau (siehe letzte Minute der abgebildeten Registrierung!), das sich in der verlängerten mittleren T_I und der verminderten maximalen Momen-

Abb. 19

SAUERSTOFFMANGELREAKTION NACH BILATERALER AUSSCHALTUNG
DES N.I.S. Nn.VAGI INTAKT. KLEINHIRNRESEKTION F_{ACO_2} BEI 0.07.
AC 40



tanfrequenz bzw. Plateaufrequenz ausdrückt. Diese entwickelt sich in den (nicht abgebildeten) nachfolgenden Minuten zu wiederum höheren Werten hin. Die kleinen *inspiratorischen* Aktivitäten des *expiratorischen* Einzelneurons (s. die letzten 100 s der Registrierung) entsprechen dem in Abb. 11 bereits vorgestellten Phänomen. Die anderen Befunde stimmen mit der in Abb. 18 gezeigten Reaktion überein, sind jedoch bezüglich des differenzierten Aktivitätsabfalls der *inspiratorischen* Aktivitäten undeutlich. Sehr deutlich hingegen ist der Aktivitätsanstieg der *inspiratorischen* Aktivität vor der Apnoephase unter Hypoxie sowie Hypercapnie (FACO_2 bei 0,07). Diese Reaktionsfähigkeit des Systems weist aus, daß die postläsionale respiratorische Aktivität der Regulation unterliegt und nicht schon selbst Ausdruck einer O_2 -Mangel-Situation (z.B. bedingt durch läsionsbedingte Perfusionsstörungen) ist. Eine geringere Steigerung vor der Apnoephase zeigt auch die *expiratorische* Aktivität.

3.1.3.2. Zusammenfassung

Es wurden folgende qualitativen Befunde erhoben:

- 1) Die typisch apneustische Atmung läßt sich durch Hyperventilation in das Bild der spezifischen fehlerterminierten Inspirationen überführen.
- 2) Die spezifisch fehlerterminierten Inspirationen sind durch Hyperventilation in einzelne Salven überführbar, deren T_I in einen physiologischen Bereich fällt, deren T_E zwischen zwei Größen schwankt, deren eine der T_E der apneustischen Kontrolle entspricht, die andere der Dauer der kurzen Frequenzeinbrüche typisch fehlerterminierter Inspirationen. Die T_E -Schwankungen können vagusgetriggert sein, tauchen aber auch im Zustand der Vagotomie auf.
- 3) Unter Hypoxie und Hypercapnie ist das postläsionale System noch in der Lage, eine efferente Aktivitätssteigerung zu zeigen.
- 4) Praeapnoeisch zeigen die *expiratorischen* Neurone unter Hypoxie und Hypercapnie eine der Phrenicusaktivität zeitlich parallele, geringe Aktivitätssteigerung.

- 5) In der Apnoephase geht die expiratorische Aktivität in eine Dauerentladung über, deren Momentanfrequenz stetig sinkt und rhythmische Frequenzeinbrüche zeigt.
- 6) Die inspiratorische Aktivität wird unter O₂-Mangel unerschwellig und führt zur (zentralnervösen) Apnoe.

3.2.0. Histologie der Ausschaltung

Die Befunde zur Histologie werden ebenfalls nach qualitativen und quantitativen Befunden systematisiert. Unter 3.2. soll der qualitative Aspekt der Ausschaltung Berücksichtigung finden.

3.2.1. Befunde der Absaugtechnik

Wie aus Abb. 20 deutlich wird, die das mikroskopische Bild einer rostral des Obex gelegenen Schnittebene durch die Medulla oblongata reproduziert und das Bild des maximalen Substanzdefektes nach beidseitiger Ausschaltung wiedergibt, ist der Umfang der Ausschaltung zentralnervöser Strukturen mit dieser Technik in diesem Versuch nicht unerheblich. Die Ausschaltung erstreckt sich sowohl auf Strukturen, die an der Vermittlung afferenter vagaler Erregungszuflüsse zu den rhythmogenen, respiratorischen Strukturen teilhaben (sensible Tractus-solitarius-Kerne, Tr. solitarius (ANDERFGGFN, OBERHOLZER, WYSS, 1946)) als auch auf Hinterstrangkernanteile, den Ursprungskern des XII. Hirnnerven und den Nucleus infrasolitarius. Der mit "10" bezeichnete Bereich des Nucleus ambiguus liegt weit außerhalb des maximalen Ausschaltgebietes. Eine Irritation der dortigen paraambigualen, respiratorischen Neurone - etwa durch Druck oder lokale Zirkulationsstörungen - die zu einem Funktionsausfall oder zur Funktionsänderung hätten ursächlich beitragen können, sind angesichts der folgenden (oben erwähnten) Befunde unwahrscheinlich.

3.2.1.1. *Wertung der Befunde*

3.2.1.1.1. Funktionelle Hinweise zur strukturellen Integrität histologisch intakter Hirnstammregionen

- 1) Die Ausschaltung der pressorezeptorischen synaptischen Afferenzumschaltungen (HELLNER und R. v. BAUMGARTEN, 1961; SELLER

Abb. 20 Läsionsgebiet rostral des Obex nach mechanischer Läsion



Legende:

- 1.Nucl.n.hypoglossi, 2.Nucl.intercalatus, 3.Nucl.dorsalis vagi,
4.Nucl.tractus solitarii, 5.Tr.solitarius, 6.Nucl.infrasolitarius,
7.Nucl.cuneatus medialis, 8.Nucl.cuneatus lateralis, 9.Nucl.
tractus spinalis n. trigemini, 10.Nucl. ambiguus, 11.Nucl.olivaris inf.,
12.Tr.pyramidalis, 13.Radix hypoglossi

und ILLERT, 1969) im Bereich des Nucl. tractus solitarii führte zu einer Blutdrucksteigerung, die von sympathischen, in der Formatio reticularis gelegenen Neuronen ihren Ausgang nimmt und somit von einer intakten Funktion dieser Neurone abhängt (vgl. Blutdruckreaktionen unter 3.1.1.2.).

2) Die Aktivität der respiratorischen Neurone der paraambigualen Populationen ist weiterhin ableitbar und reagiert auf blutchemische Veränderungen durch Steigerung respektive Abfall, so daß aus der erhaltenen Fähigkeit zur Reagibilität der Schluß zulässig ist, daß die Aktivität dieser Neurone nicht wesentlich in ihrer Funktionsfähigkeit beeinträchtigt ist.

3) Die experimentelle Störung der Zellfunktion (z.B. des Stoffwechsels) unter O_2 -Mangel-Ventilation führte zu einer deutlichen Verkürzung der apneustischen Salven und nicht zu einer T_I -Verlängerung (vgl. die Abb. 18 und 19).

3.2.1.1.2. Funktionelle Bedeutung sonstiger ausgeschalteter Strukturen für die rhythmogenetische Funktion

1) Der Nucl. nervi hypoglossi ist ein rein motorischer Hirnnervenursprungskern. Zwar können atemrhythmische Bewegungen in seinem Innervationsgebiet beobachtet werden, dennoch besteht keinerlei Hinweis, daß respiratorische Aktivität in irgendeiner Weise dem Einfluß dieses Kerns unterliegt oder gar ihren Ausgang von ihm nimmt. Es darf davon ausgegangen werden, daß er wie andere an der Innervation von Atemhilfsmuskeln beteiligte Hirnnervkerne einen präformierten respiratorischen Erregungszustrom erhält.

2) Der Nucleus intercalatus ist nach Kenntnis des Autors funktionell nicht beschrieben. Es liegen auch keine Ableitungen neuronaler Aktivitäten vor, die eine atemsynchrone Entladung entdeckt hätten, was angesichts systematischer Durchforschung des gesamten Hirnstammes mit der Ableitmethode seit Jahrzehnten als ein indirekter Beweis für eine nicht respiratorische Funktion gelten kann.

3) Der Nucleus dorsalis n. vagi erhält viscerosensible Zuflüsse, die keine Atmungsspezifität besitzen.

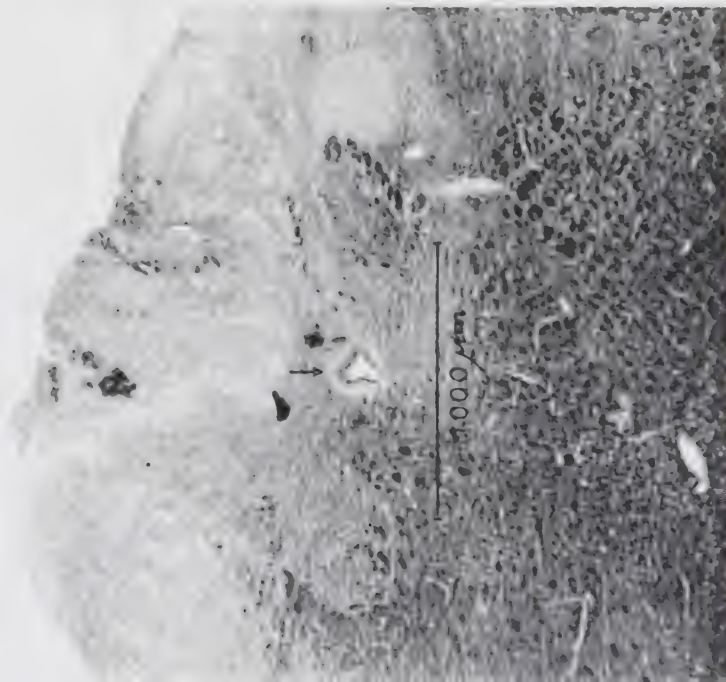
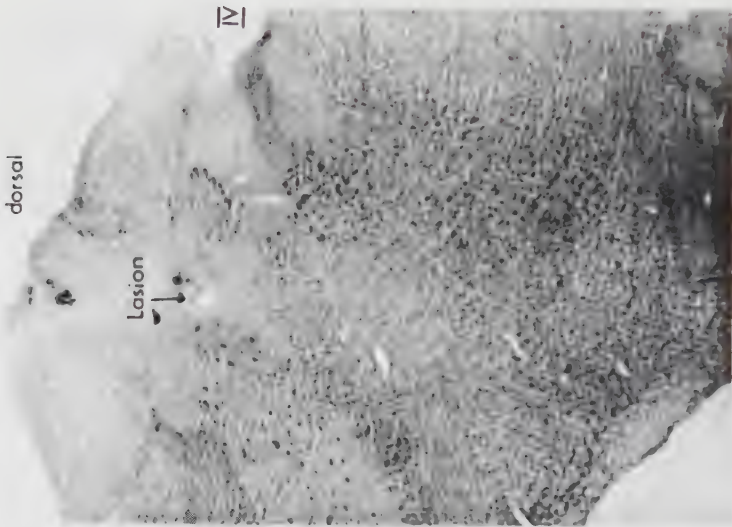
4). Die Hinterstrangkern- bzw. -bahnen leiten einen Teil der somato-sensiblen Afferenzen, deren Bahnen in den Hinterstrangkernen vom ersten auf das zweite Neuron umgeschaltet werden und im Bereich der Ausschaltung liegen können. Es ist zwar gezeigt (SCOTT, YAVULT und KENNEDY, 1922), daß diese Sensibilität atemrhythmische Anteile hat, da die periphere Atemmechanik Einfluß auf Mechanorezeptoren nimmt, dennoch sind diese Afferenzen nicht als quantitativ relevanter Kontrollmechanismus der medullären Rhythmusentstehung zu werten, wie der Fortbestand eines regelmäßigen, medullären Atemrhythmus nach Durchtrennung des Halsmarkes zeigt, die bereits ROSENTHAL (1865) durchführte. Jedoch wurden schon 1868 von BREUER proprioceptive Atmungsreflexe extravagalen Ursprungs gesehen, die mehrfach bestätigt wurden. Auch COOMBS (1918, 1929/30) wandte sich dieser Frage zu und fand cervicale Afferenzen mit vagusähnlicher, inspirationshemmender und atemfrequenzsenkender Wirkung sowie thorakale Afferenzen mit inspirationsförderndem Einfluß auf die Atemtiefe. ROSENTHALS Experiment von 1865 am tiefen encéphale isolé bei Vagotomie und völliger Deafferentierung der cervicalen Hinterwurzeln bei Fortgang des Atemrhythmus zeigt, daß die apneustische Atmung nicht als unmittelbare Folge der alleinigen Hinterstrangläsion oder einer Kombination aus Hinterstrangläsion und Vagotomie zu denken ist.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die einzige, in die mechanische Läsion involvierte Struktur, die auch nach Immobilisation und Vagotomie eine originäre atemrhythmische Entladung zeigt, der Nucleus infrasolitarius ist. Die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion im Bereich der mechanischen Ausschaltungen deuten also auf die *funktionelle Selektivität* der N.i.s.-Läsionen.

3.2.2. Befunde der Koagulationstechnik

Wie aus der Abb. 21 und dem Ausschnittbild in Abb. 21a des Versuchs AC 42 (vgl. Abb. 15), Schnitthöhe 500 µm rostral des Obex,

Abb. 21 Rechtsseitiger Hirnstammschnitt 500 μ m rostral des Obex
Koagulationsläsion



hervorgeht, die eine genau platzierte Koagulation im N.i.s.-Bereich demonstrieren, ist die Selektivität der Ausschaltung durch diese Technik optimiert worden. Die meist kugelförmigen oder auch ellipsoidförmigen Koagulationszonen überragten mit ihrem (größten) Durchmesser die 200 μm -Grenze nicht. Als nachteilig im Sinne des methodisch angestrebten Ausschaltvolumens, also einer möglichst quantitativen Läsion, stellte sich heraus, daß die häufig bereits am Meßstrominstrument im Versuch erkannten Koagulationsstromschwankungen mit ausgebliebenen Läsionen korreliert waren, so daß das jeweilige Gesamtvolumen des histologisch verifizierbar zerstörten N.i.s.-Substrates erheblich kleiner blieb als in den Absaugexperimenten. Dennoch kann die Zone des Funktionsausfalles die histologische Läsionszone überschreiten.

Das erreichte Maximum gezielter Läsion belief sich auf sieben Koagulationsnekrosen in der N.i.s.-Region innerhalb eines Versuches. Dieser Befund entspricht einem maximalen Volumen zerstörter Funktionsstruktur von

$$V_{\text{max}} = 7 \cdot \frac{4}{3} \cdot \pi^3 = \frac{28}{3} \cdot 3,14159 \cdot 0,1^3 = 0,0293 \text{ mm}^3.$$

Dieses sehr geringe zerstörte Volumen, aber auch schon Bruchteile davon reichen aus, um die oben vorgestellten Funktionsstörungen des respiratorischen Rhythmusgenerators zu bewirken, wobei bereits im Experiment aus der quantitativen Zunahme der Funktionsstörungen im Zuge der Zunahme der Zahl der Koagulationen auf einen Zusammenhang zwischen Ausschaltvolumen und Funktionsänderung geschlossen wurde. Die statistische Analyse dieser Beziehung wird unten vorgestellt.

3.2.2.1. *Wertung der Befunde*

Es ist durch die Erweiterung des Versuchskollektivs um die Serie der Koagulationsexperimente nach deren histologischer Begutachtung zweierlei erreicht worden:

- 1) Ein hohes Maß an Selektivität und Spezifität der Ausschaltungen,

- 2) eine sich davon ableitende Beweisführung, daß die in beiden Versuchsserien übereinstimmend beobachteten Funktionsstörungen sich auf das übereinstimmend ausgeschaltete Substrat, den Nucl. infrasolitaris, beziehen lassen.

3.3.0. Statistische Auswertungen

Die unter 3.3.0. beschriebenen Ergebnisse sollen den Grad der Ergebnissicherung dokumentieren, in Häufigkeitsverteilungen und durch statistische Kennwerte die Signifikanz oder Vertrauensbereiche quantifizieren. Weiterhin dient die statistische Auswertung der Erstellung eines integrativen Gesamtbildes der 27 Ausschaltexperimente sowie dem Nachweis des Zusammenhanges zwischen Läsion und respiratorischer Funktionsänderung. Dazu wurden Meßperioden in aller Regel herangezogen, in denen sich die Parameter im Steady state befanden. Werte aus Nicht-Steady-State-Situationen sind gekennzeichnet.

Folgende quantitativen Befunde und Übersichten werden vorgestellt:

- 1) Tafel über die Auswahl der Meßstrecken aus allen Versuchen,
- 2) Werte-Tabelle der dazu korrespondierenden statistischen Kennwerte der T_I , T_E und T_{I+E} aus allen Versuchen,
- 3) Übersichtsdiagramme der statistischen Kennwerte für T_I , T_E , T_{I+E} unter verschiedenen Versuchsbedingungen aus allen Versuchen,
- 4) Diagramm statistischer Kennwerte eines Versuchs unter verschiedenen Versuchsbedingungen,
- 5) Statistik der CO_2 -Schwellen-Änderungen,
- 6) Statistik zweier ventilatorischer Einzelreaktionen,
- 7) Tafel der histologischen Kontrollen,
- 8) Diagramme der Ausschaltprofile histologischer Strukturen unter der
 - a) Absaugtechnik,
 - b) Koagulationstechnik,

9) Diagramme der Struktur-Funktions-Korrelation.

3.3.1. Quantitative Analyse der Veränderungen der Zyklusparameter

Diese statistischen Untersuchungen beruhen auf der Vermessung der Vielkanalschreiber-Registrierungen, auf denen die einzelnen Versuchsschritte protokolliert wurden. Die Registrierungen wurden wie folgt systematisiert.

Zustand des Versuchstieres:

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| I. Atemzentrum intakt | a) Ventilation |
| 1. Kleinhirn intakt | α) spontan |
| 2. Kleinhirn abgesaugt | β) künstlich |
| II. N.i.s. zerstört | b) Nn. vagi |
| A. Einseitig | α) intakt |
| B. Beiderseitig | β) durchschnitten (Ø) |
| nach Kleinhirnrresektion | γ) gekühlt |

Einen Überblick über die jeweiligen Versuchssituationen, zu denen jeweils Messungen vorliegen, gibt die Tafel I.

Die fortlaufende Numerierung der Auswertungen aus einem Versuch gibt die Versuchsschronologie wieder. In der Rubrik "Besonderes" werden diejenigen Versuchssituationen besonders vermerkt, die als Nicht-Steady-State anzusprechen sind oder solche, die in besonderer Weise Einfluß auf die Meßgrößen nehmen. So läßt der Hinweis auf postläsionale Pumpentriggerung des Respirationszyklus einen geringen Wert in der Standardabweichung der korrespondierenden Werte erwarten.

Die Auswertungskennzahl (fortlaufende Versuchsnummer/fortlaufende Meßstreckennummer) ermöglicht die Zuordnung der statistischen Kennwerte zu der jeweiligen Versuchssituation. Die fortlaufende Versuchsnummer > 36 gibt Koagulationsexperimente wieder, < 36 Absaugexperimente.

TAFEL I

Vers./Äusw.	Atmenzentrum intakt		Kleinhirn abgesaugt		Nucleus infrasolitaris und Kleinhirn abgesaugt bzw. koagulierte		Besonderes	
	Ventilation Spont. Künstl.	Nn. vagi "intakte" p gekühlt	Ventilation Spont. Künstl.	Nn. vagi "intakte" p gekühlt	Nucl. infrasolit. re. p 11. p bds. p	Nn. vagi "intakte" p gekühlt		
20/6	+	+			+	+	5.6	11. Phr.
21/1	+	+					5.8	re. Phr. synchron zu 21/1
21/2							5.8	
21/3		+					6.2	
21/4	+						5.1	re. Phr.
21/5	+						4.6	
21/6							7.5	
21/7							-8.0	
21/8							7.5	
21/9	+	+				+	7.0	
21/10	+	+				+	7.2	
21/11	+	+					5.7	
21/12	+	+					5.2	
21/13	+	+					-5.0	
21/14							5.0	pumpensynchron ^a
21/15						+	6.2	pumpensynchron
21/16						+	6.5	pumpensynchron
21/17	+	+				+	4.0	"Schwankungsbereich"
21/18	+	+					4.1	T ≤ 3 Pumpenzyklen
21/19	+	+					4.2	
21/20	+	+					4.3	
21/21	+	+					4.5	
21/22	+	+					5.4	
21/23	+	+					5.4	
21/24	+	+					6.0	Schnitt auf Höhe der Tubercula acustica
21/25	+	+					5.8	Insp. Neuron
21/26	+	+					4.3	Schnitt auf Höhe der Tubercula acustica
21/27	+	+					5.4	
21/28	+	+					6.2	Aktivität aus exp. Population synchron zu 26/3
21/29	+	+					7.1	
21/30	+	+					7.1	
21/31	+	+					7.5	
21/32	+	+					7.3	
21/33	+	+					7.0	
21/34	+	+					5.9	Pumpe: Phr. = 2:1
21/35	+	+					6.0	
21/36	+	+					7.3	
21/37	+	+					5.9	Insp. Neuron
21/38	+	+					7.6	Insp. Neuron
21/39	+	+					-8.0	Insp. Neuron
21/40	+	+					4.8	re. Phr. synchron zu 11. Phr.
21/41	+	+					5.6	11. Phr.
21/42	+	+					-6.8	Glocke
21/43	+	+					5.6	Meß-
21/44	+	+					-6.8	strecke
21/45	+	+					6.8	

TAFEL I

Vers./Ausw.	Atemzentrum intakt		Kleinhirn abgesaugt		Nucleus infrasolarius und Kleinhirn abgesaugt bzw. koaguliert		Nn. vagi "intakt" Ø gekühlt	Nn. vagi "intakt" Ø gekühlt	%	CO ₂	Besonders
	Ventilation Spont. Künstl.	Nn. vagi "intakt" Ø gekühlt	Ventilation Spont. Künstl.	Nn. vagi "intakt" Ø gekühlt	Ventilation Spont. Künstl.	Nucl. infrasolit. re. Ø li. Ø					
40/3					+		+	+	7.0		
40/4					+		+	+	5.5		
41/1	+	+							4.3		
41/2									4.6		
41/3					+		+	+	4.0		
41/4							+	+	4.0		N. i. s. re. caud.
41/5					+		+	+	4.3		Obex noch
41/6					+		+	+	4.2		intakt
41/7					+		+	+	4.5		Vollständ. Koagulat.
42/1	+	+							4.2		
42/2									4.2		
42/3					+		+	+	4.5		
42/4					+		+	+	4.5		
43/1	+	+							5.5		
43/2	+	+							4.8		
43/3	+	+							5.3		
43/4					+		+	+	8.2		
43/5					+		+	+	7.4		
43/6					+		+	+	5.7		
43/7					+		+	+	5.6		
44/1			+	+					4.9		Durchschneidung
44/2			+	+					6.1		9 mm cranial
44/3			+	+					4.8		Obex,
44/4					+		+	+	5.6		5 mm
44/5					+		+	+	5.0		tief
45/1		+			+		+	+	4.4		
45/2					+		+	+	5.2		
45/3					+		+	+	6.3		
49/1		+							5.8		
49/2		+							5.4		
49/3		+							5.0		
49/4		+							-5.2		Rhythmus:
49/5									6.3		Pumpe: Phren. = 1:1
49/6					+		+	+	5.2		" " = 2:1
49/7					+		+	+	3.9		
					+		+	+	4.5		
49/8					+		+	+	-4.6		
49/9					+		+	+	6.1		
49/10					+		+	+	3.5		

Tabelle Nr.1

Mittelwerte und Standardabweichungen von T_I , T_E und T_{I+E} in Sekunden aus sämtlichen Auswertungen. n zeigt Anzahl der Meßwerte [Meßgenauigkeit ≤ 40 ms]

Vers.	T_I		T_E		T_{I+E}		n
	Ausw.	MW $\pm$ SA	MW $\pm$ SA		MW $\pm$ SA		
2/1		6,90 1,75	11,78 3,45		18,68 4,41		14
2/2		3,49 0,31	3,47 0,32		6,98 0,47		20
6/1		2,70 0,07	2,08 0,11		4,78 0,10		25
6/2		8,81 2,84	8,08 1,14		16,90 3,10		25
6/3		8,69 1,26	6,90 0,37		15,60 1,44		20
7/1		3,55 0,18	1,99 0,07		5,56 0,20		25
7/2		7,54 0,45	44,33 3,13		51,88 2,78		12
7/3a		7,50 0,11	0,46 0,12				12
7/3b		2,25 0,11	1,60 0,11	}	11,76 0,17		12
7/4		2,54 0,10	1,46 0,14		4,00 0,09		22
8/1		1,87 0,10	1,58 0,16		3,46 0,13		23
8/2		5,06 1,34	4,24 0,25		9,30 1,41		10
8/3		19,85 2,60	4,52 0,26		24,38 2,59		23
9/1		1,14 0,14	2,58 0,11		3,72 0,18		30
9/2		3,25 0,97	3,74 0,74		7,00 1,10		36
9/3		5,05 1,42	4,74 0,57		9,80 1,46		23
9/3a		5,06 1,34	4,24 0,25		9,30 1,41		10
10/1		1,58 0,16	1,10 0,19		2,69 0,08		40
10/2		8,50 3,45	4,40 0,22		12,90 3,44		18
10/3		4,66 1,96	4,35 0,93		9,02 2,23		24
10/4		2,95 0,50	4,51 0,55		7,44 0,17		28
11/1		2,50 0,12	4,56 0,15		7,06 0,15		25
11/2		4,69 0,20	9,65 0,91		14,35 0,98		25
11/3		5,53 0,21	5,92 0,38		11,46 0,37		20
15/1		1,42 0,11	1,90 0,11		3,33 0,12		25
15/2		2,78 0,07	2,14 0,14		4,94 0,17		23
15/3		1,95 0,58	4,82 1,26		6,82 1,03		29
16/1		1,41 0,08	1,78 0,13		3,20 0,10		25
16/2		2,14 0,16	1,98 0,16		4,13 0,18		25
16/3		2,17 0,09	3,08 0,28		5,24 0,27		22
16/4		12,51 2,04	4,53 0,32		17,05 4,02		19
18/1		1,51 0,11	1,85 0,10		3,36 0,14		25
18/2		1,48 0,09	1,89 0,10		3,38 0,10		25
18/3		1,52 0,06	1,02 0,04		2,54 0,04		25
18/4		1,47 0,10	1,52 0,19		2,98 0,31		25
18/5		1,53 0,69	2,25 0,45		3,78 0,95		25
19/1		2,70 0,27	3,17 0,72		5,88 0,92		25
19/2		1,80 0,10	1,61 0,10		3,43 0,10		25
19/3		2,72 0,99	1,40 0,15		4,12 1,12		25
19/4		2,56 0,83	1,46 0,16		4,03 0,98		25
19/5		4,40 1,36	1,46 0,12		5,86 1,38		12
20/1		1,84 0,06	1,78 0,07		3,64 0,08		24
20/2		1,93 0,16	2,05 0,06		3,98 0,17		20
20/3		6,35 0,86	3,91 0,48		10,27 0,85		20

 T_I 30
 T_E 29
 T_{I+E} 29

Mittelwerte und Standardabweichungen von T_I , T_E und T_{I+E} in Sekunden aus sämtlichen Auswertungen. n zeigt Anzahl der Meßwerte [Meßgenauigkeit ≤ 40 ms]

Vers.	Ausw.	$T_I \pm SA$		$T_E \pm SA$		$T_{I+E} \pm SA$		n
20/4		2,60	0,30	1,92	0,15	4,53	0,33	23
20/5		5,88	1,34	1,94	0,11	7,82	1,33	25
20/6		4,00	0,75	1,77	0,11	5,77	0,80	20
21/1		1,87	0,15	2,23	0,11	4,11	0,12	25
21/2		2,52	0,07	1,58	0,06	4,10	0,07	25
21/3		3,12	0,27	2,12	0,26	5,24	0,10	25
21/4		3,58	0,14	2,27	0,08	5,87	0,17	25
21/5		1,85	0,11	1,08	0,07	2,93	0,12	25
21/6		9,66	3,68	2,72	0,14	12,39	3,69	17
21/7		7,21	3,28	2,87	0,29	10,09	3,45	25
21/8		9,76	2,91	3,96	0,34	13,73	3,10	15
21/9		8,64	3,16	3,97	0,74	12,62	3,08	25
22/1		1,45	0,10	1,08	0,06	2,54	0,09	25
22/2		1,44	0,10	1,08	0,05	2,52	0,08	25
22/3		1,82	0,07	1,22	0,04	3,04	0,08	25
22/4		1,92	0,15	1,47	0,25	3,40	0,30	25
22/5		2,23	0,10	1,14	0,12	3,36	0,12	25
22/6		3,19	0,84	1,56	0,44	4,75	1,13	25
22/7		1,54	0,38	1,52	0,60	3,06	0,70	25
24/1		1,50	0,16	1,62	0,09	3,12	0,17	25
24/2		3,27	0,10	1,50	0,08	4,76	0,08	25
24/3		3,08	0,11	1,60	0,09	4,68	0,07	25
24/4		3,56	0,21	1,24	0,76	4,80	0,22	25
24/5		4,76	0,28	1,89	0,12	6,64	0,38	25
24/6		24,03	20,49	6,82	1,17	30,85	21,47	25
25/1		2,86	0,09	1,78	0,09	4,64	0,10	30
25/2		2,88	0,08	2,13	0,10	5,02	0,08	30
25/3		5,27	0,36	5,32	0,74	10,58	0,96	30
26/1		2,45	0,09	2,53	0,12	4,99	0,14	25
26/2		0,26	0,03	76,84	45,39	77,08	45,42	8
26/3		1,08	0,14	12,62	2,03	13,70	2,03	9
26/4		1,00	0,23	4,25	1,50	5,25	1,46	23
33/1		1,84	0,14	4,40	0,14	6,23	0,12	25
33/2		2,26	0,25	4,67	0,27	5,93	0,28	22
33/3		7,56	0,21	5,15	0,32	12,71	0,32	20
33/4		11,82	2,53	7,00	0,21	18,82	2,53	18
36/1		3,32	0,23	4,50	0,40	7,82	0,45	20
36/2		5,11	1,01	4,76	0,62	9,88	0,93	25
36/3		4,46	0,46	7,92	0,90	12,39	1,16	15
36/4		3,68	0,64	11,02	1,86	14,71	1,82	12
37/1		0,52	0,05	1,30	0,04	1,82	0,06	30
37/2		1,11	0,15	4,78	0,23	5,89	0,33	11
37/3		2,01	0,86	2,09	0,14	4,10	0,90	33
37/4		2,08	1,21	2,16	0,16	4,26	1,30	12
40/1		1,86	0,15	1,14	0,10	3,01	0,17	30
40/2		3,50	1,60	1,60	0,22	5,12	1,66	40
40/2a		4,46	1,65	1,77	0,18	6,24	1,54	21
40/2b		2,42	0,52	1,42	0,08	3,85	0,60	19
40/3		4,71	1,16	1,80	0,09	6,51	1,17	25
40/4		5,00	1,81	1,96	0,16	6,97	1,90	21
41/1		1,30	0,09	1,34	0,10	2,64	0,04	16
41/2		1,57	0,20	1,00	0,07	2,58	0,16	18
41/3		1,93	0,16	1,30	0,09	3,24	0,12	19

Tabelle Nr. 1

Mittelwerte und Standardabweichungen von T_I , T_E und T_{I+E} in Sekunden aus sämtlichen Auswertungen. n zeigt Anzahl der Meßwerte [Meßgenauigkeit ≤ 40 ms]

Vers.	T_I		T_E		T_{I+E}		n
	Aus.	MW $\pm$ SA	MW $\pm$ SA		MW $\pm$ SA		
41/4		6,34 3,04	1,76 0,25		8,10 3,07		12
41/5		2,19 0,55	1,26 0,24		3,45 0,55		22
41/6		2,10 0,40	1,63 0,12		3,74 0,64		20
41/7		2,59 0,45	1,66 0,14		4,26 0,54		24
42/1		1,56 0,10	1,07 0,12		2,63 0,09		20
42/2		2,70 0,22	1,94 0,12		4,65 0,20		20
42/3		6,94 1,79	1,81 0,18		8,76 1,78		15
42/4		2,89 0,14	1,02 0,13		3,92 0,07		24
43/1		2,89 0,10	1,54 0,08		4,44 0,10		20
43/2		3,96 0,41	0,60 0,10		4,56 0,41		12
43/3		3,63 0,24	0,75 0,09		4,38 0,21		16
43/4		4,86 0,26	1,61 0,09		6,48 0,26		16
43,5		3,28 0,11	1,48 0,06		4,77 0,15		15
43/6		5,39 0,31	1,68 0,05		7,08 0,29		20
43,7		5,69 1,56	1,85 0,13		7,54 1,62		18
44/1		4,14 0,14	3,33 0,12		7,47 0,13		20
44/2		5,58 0,34	2,38 0,23		7,96 0,38		20
44/3		4,15 0,71	2,28 0,26		6,43 0,90		20
44/4		2,57 0,43	1,93 0,34		4,51 0,70		20
44/5		3,29 0,15	1,59 0,12		4,88 0,18		20
44/6		5,75 0,65	1,71 0,18		7,46 0,67		20
46/1		2,01 0,09	2,18 0,11		4,19 0,14		20
46/2		1,98 0,54	3,35 0,52		5,34 0,86		25
46/3		1,68 0,08	3,19 0,16		4,87 0,21		20
49/1		1,90 0,10	2,26 0,08		4,16 0,12		27
49/2		2,86 0,16	2,00 0,29		4,86 0,33		20
49/3		2,37 0,10	1,80 0,07		4,17 0,13		20
49/4		2,66 0,10	2,51 0,15		5,18 0,13		20
49/5		3,14 0,50	2,72 0,27		5,86 0,71		20
49/6		5,24 1,46	2,30 0,45		7,54 1,77		20
49/7		5,98 1,16	2,88 0,26		8,86 1,32		17
49/8		2,24 0,17	1,54 0,29		3,79 0,41		25
49/9		3,23 1,02	0,91 0,21		4,14 0,93		30

Die Tabelle 1 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen aus allen Meßstrecken wieder. Sie dient zusammen mit der Tafel I dokumentarischen Zwecken und der Überprüfbarkeit weiterer Auswertungen.

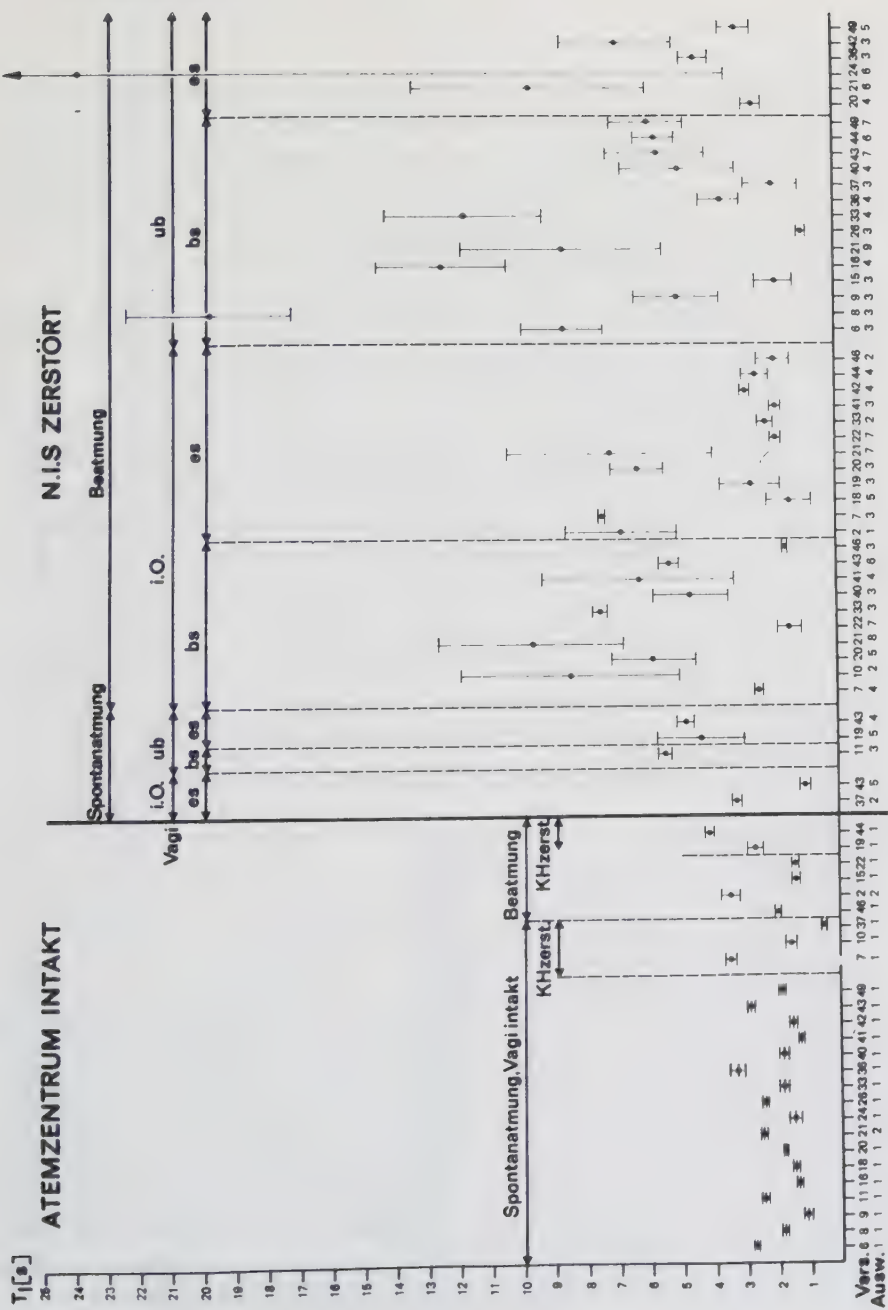
Eine graphische Repräsentation der Daten zeigen die Diagramme 1 bis 3.

Zu Diagramm 1:

Es zeigt die Veränderungen der Inspirationsdauern und ihrer Streuungen in Abhängigkeit von den experimentellen Eingriffen. Die Abszisse bildet die Versuche (Vers.) und Meßstrecken (Ausw.) ab. Die linke Bildhälfte stellt die "Kontrolle" bei intaktem Atemzentrum dar. Die durchschnittliche Inspirationsdauer liegt bei 2,2 s. Auffallend gering sind die Standardabweichungen vom Mittelwert. Beatmung und Kleinhirnresektion führen zu keinen signifikanten Änderungen der T_I . Eine Abbildung der hier nicht dargestellten Vagotomie-Situation bei intaktem Atemzentrum hätte eine *maximale* Steigerung der mittleren T_I um nur 0,5 s gezeigt. Wegen der geringen Streuung der Individualwerte auch nach Vagotomie bedeutet dies eine signifikante T_I -Verlängerung innerhalb eines Experimentes.

Die Veränderungen nach Zerstörung der N.i.s.-Region sind in der rechten Bildhälfte abgebildet. (Abkürzungen: i.O. = in Ordnung, ub = unterbrochen durch Vagotomie oder Vaguskühlung, es = N.i.s. einseitig zerstört, bs = N.i.s. beidseitig zerstört, KH = Kleinhirn.) In der Gesamtschau ist der erhebliche Anstieg der Inspirationsdauern im Mittel und der Anstieg ihrer Schwankungsbreite augenfällig. 57% der postläsionalen Messungen ergeben Schwankungen der T_I , die minimal 0,6 s über der Obergrenze (4,3 s) des Kontrollbereiches hinausragen, maximal aber 44,5 s. Folgende differenzierte Befunde werden erkennbar:

- 1) Es gibt N.i.s.-Läsionen, die noch eine Spontanatmung zulassen, mit der keine signifikanten Kennwert-Veränderungen einhergehen. Nach Vagotomie wird die Tendenz zur T_I -Verlängerung und Zunahme ihrer Streuung erkennbar.



Legende s. Text

- 2) Nach einseitiger N.i.s.-Läsion und bei intakten Vagi zeigen nur 25% der T_I einen signifikanten Anstieg in Mittelwert und Standardabweichung, 58% der Werte zeichnen sich jedoch durch eine deutliche Zunahme der Streuung aus. Die statistischen Äquivalente der apneustischen Atmung finden sich nur in Absaugexperimenten (vgl. dazu Versuchsnummern).
- 3) Nach beidseitiger N.i.s.-Läsion und bei intakten Vagi nimmt der Anteil der T_I -Mittelwert-Steigerungen auf 70% zu; 2 dieser 7 Fälle sind jedoch ohne Anstieg der Streuung.
- 4) Nach einseitiger N.i.s.-Läsion und Unterbrechung der Vagi zeigen 50% der Werte eine erhebliche T_I -Mittelwert-Steigerung und Zuwachs der Streuung, während die anderen 50% der Werte (noch) keine signifikante Mittelwertserhöhung aufweisen, jedoch wachsende Streubereiche erkennen lassen.
- 5) Nach beidseitiger N.i.s.-Läsion und Unterbrechung der Vagi zeigen 71% (10 Fälle) der Werte T_I -Mittelwert-Steigerungen und Streuungen, die als statistisches Äquivalent der apneustischen Atmung anzusprechen sind. Weitere 21% zeigen einen deutlichen Zuwachs der Streubereiche, nur ein Wert (7%) repräsentierte keine Veränderungen auf die Eingriffe hin.

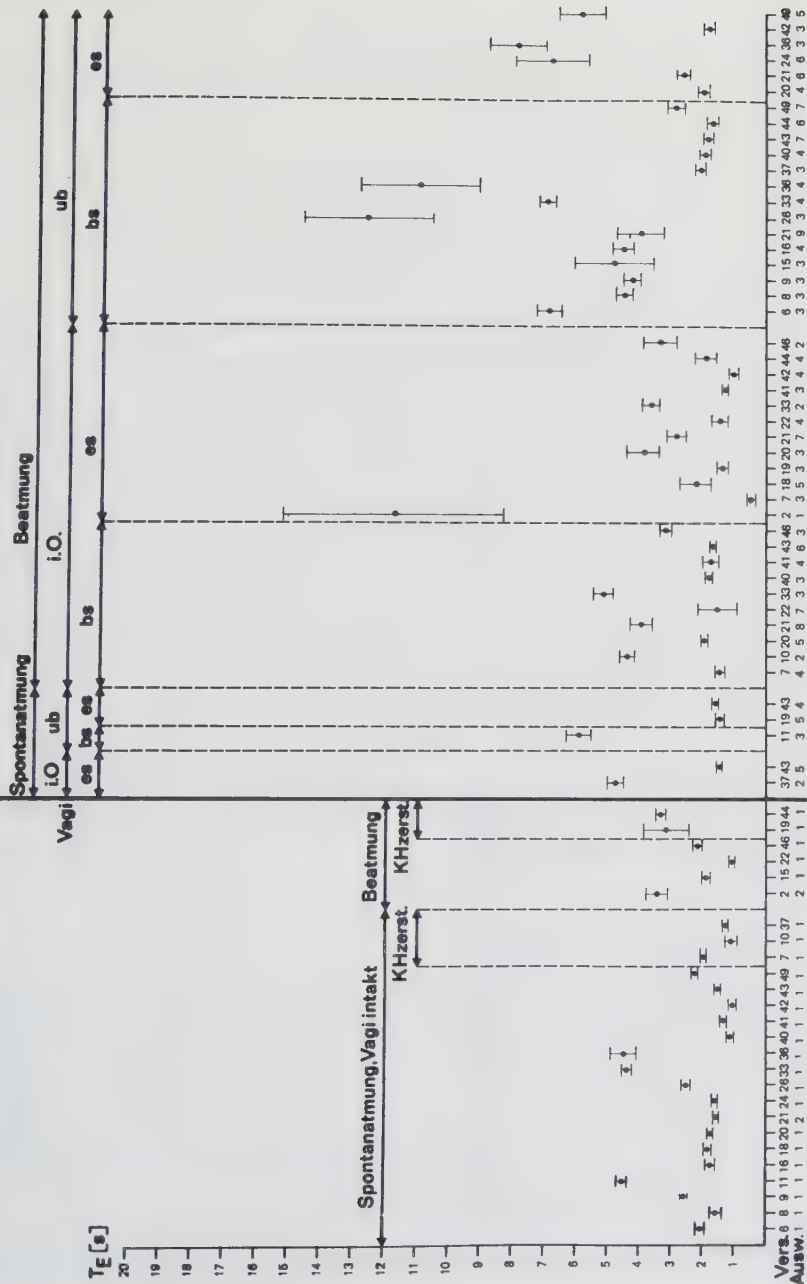
Zu Diagramm 2:

Ein deutlich differierendes Bild zu Diagramm 1 gibt die Darstellung der korrespondierenden Expirationsdauern in Abhängigkeit von den experimentellen Eingriffen. Die Kontrollwerte mit einer mittleren Expirationsdauer bei 2,3 s, mit Maxima bei 4,5 s (Standardabweichung = $\pm 0,4$ s) zeigen zu 89% einen kleinen Schwankungsbereich von 0,4 s. Der Vergleich von Kontrolle und postlasionalem Zustand läßt in der Gesamtschau einen geringen Trend der Werte zur Erhöhung der mittleren Expirationsdauern und der Streubereiche erkennen. Nur einzelne Kennwerte bieten das statistische Äquivalent einer "expiratorischen Apnoe", nur insgesamt 9 der 47 postlasionalen Messungen (entsprechend 19%) unter Steady-state-Bedingungen zeigen T_E -Kennwerte außerhalb des Kontrollbereiches: (Maximalwert $4,5 + 0,4 = 4,9$ s).

DIAGRAMM 2

ATEMZENTRUM INTAKT

N.I.S. ZERSTÖRT



Legende vgl. zu Diagramm 1

Folgende Differenzierungen sind möglich:

- 1) 80% der Werte (38 Fälle) aus postläsionaler Spontanatmung bleiben im Kontrollbereich.
- 2) Nach einseitiger N.i.s.-Läsion und bei intakten Vagi sind 92% der Werte (11 Fälle) im Kontrollbereich.
- 3) Nach beidseitiger N.i.s.-Läsion und bei intakten Vagi sind 90% der Werte (9 Fälle) im Kontrollbereich.
- 4) Nach einseitiger N.i.s.-Läsion und Unterbrechung der Vagi sind 50% der Werte (3 Fälle) außerhalb des Kontrollbereiches, jedoch geht der maximale Streubereich nicht über 2,3 s hinaus. Bei den Meßstrecken 36/3 und 49/5 korrespondieren die über den Kontrollbereich hinausragenden T_E -Kennwerte mit gering veränderten T_I -Kennwerten, im Fall 24/6 mit einem maximalen T_I -Mittelwert bei maximaler Standardabweichung.
- 5) Nach beidseitiger N.i.s.-Läsion und Unterbrechung der Vagi überschneiden sich noch 71% der Kennwerte (größeres Wertekollektiv gegenüber 4) mit dem Kontrollbereich (10 Fälle), 50% davon liegen am oberen Grenzbereich der Kontrolle. Der maximale Schwankungsbereich liegt bei 4 s.

Für die Meßstrecken 2/1, 26/3, 36/4 und 36/3 sowie 49/5 (s.o.), deren T_E -Kennwerte eine deutliche Zunahme über den Kontrollbereich hinaus zeigen, gilt, daß sie die T_I -Kennwerte signifikant überragen.

Zu Diagramm 3:

Die Darstellung der korrespondierenden Zyklusdauern zeigt das Gesamtmaß für die Veränderungen der zentralnervösen respiratorischen Aktivität nach Ausschaltung des N.i.s. Folgende Feststellungen lassen sich treffen:

- 1) Die Summe aus T_I und T_E führt erwartungsgemäß nicht zu *einem* neuen Niveau, das um *einen* bestimmten Betrag vom (mittleren) Niveau der Kontrolldauern abweicht.
- 2) Die Zyklusdauern mit geringen Schwankungsbreiten innerhalb und

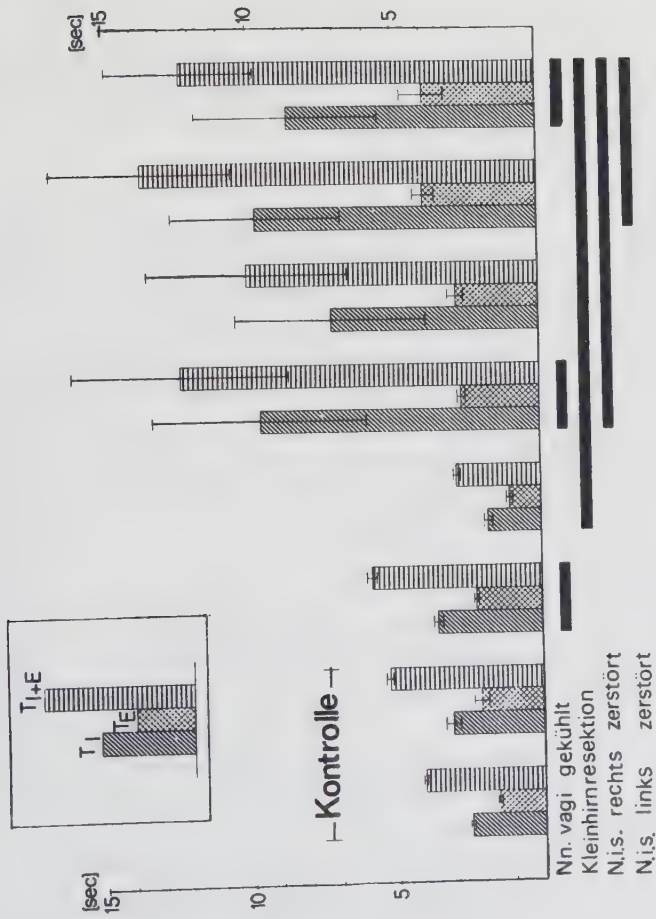
außerhalb des Kontrollbereiches finden sich nur bei intakten Vagi (Ausnahmen 20/4 und 43/4). Dieser Befund deutet auf den Erhalt der Kontrollfähigkeit des Vagus - insbesondere nach einseitiger Läsion - bzw. auf eine subtotale N.i.s.-Läsion, sofern die Kontrolle nach beidseitiger Ausschaltung erhalten bleibt (vgl. dazu 33/9 mit 33/4).

- 3) Abfallende Zyklusdauern innerhalb eines Versuches trotz voranschreitender Läsionen (vgl. 20/3 - 20/5) deuten auf eine gelegentlich beobachtete Tendenz zur Funktionsrekonstruktion des postläsionalen respiratorischen Rhythmusgenerators hin, die sich über Stunden hin entwickelt, jedoch im Beobachtungszeitraum keine Restitutio ad integrum erreicht. Vielmehr bleibt die Qualität der Veränderungen bei quantitativ rückläufiger Ausprägung in diesen Fällen erhalten.

Resümierend sollen noch einmal folgende Befunde zu den statistisch belegten Veränderungen der Zyklusparameter hervorgehoben werden:

- 1) In versuchsspezifischer Abhängigkeit von Vagusafferenz und Umfang (ein-/beidseitig) der Ausschaltung des N.i.s. zeigt die deutliche Mehrheit der Experimente Steigerungen der mittleren Inspirationsdauern und ihrer Schwankungsbreite, deren Werte den physiologischen Kontrollbereich verlassen.
- 2) Die mittleren Expirationsdauern und ihre Schwankungsbreiten bleiben postläsional überwiegend im Bereich der physiologischen Kontrolle. Die Tendenz zur Zunahme der Expirationsdauern sowie ihrer Schwankungsbreite ist gering. Letztere kann nach Vagusunterbrechung meist im Zusammenhang mit einer deutlichen Steigerung der Expirationsdauer zunehmen, erreicht aber mit wenigen Ausnahmen nicht das Ausmaß inspiratorischer Schwankungsbreiten.
- 3) Die postläsionalen Zyklusdauern zeigen eine breite Verteilung ihrer Mittelwerte und Streuungsbreiten. Die Definition eines quantitativen, statistischen Bereiches apneustischer Atmung erscheint daher nicht sinnvoll. Dasselbe gilt sinngemäß für die Inspirationsdauern.

DIAGRAMM 4



Eine Übersicht über den Verlauf der Zyklusparameteränderungen innerhalb eines Ausschaltexperimentes (hier Koagulationsexperimentes) gibt das Diagramm 4. Die zugehörige histologische Auswertung des Experimentes (s. dort) zeigte, daß rechtsseitig nur Koagulationen in Nachbargebieten des N.i.s. nachweisbar waren, während die linksseitigen Läsionen genauer plaziert wurden. Der Verlauf zeigt die signifikanten Läsionsauswirkungen gegenüber der Kontrolle bei Erhalt der Vaguswirkung auf die Inspirationsbegrenzung (s. dazu die Zunahme der Streuung der Inspirationsdauern nach Vagus kühlung) und beidseitigen Läsionen.

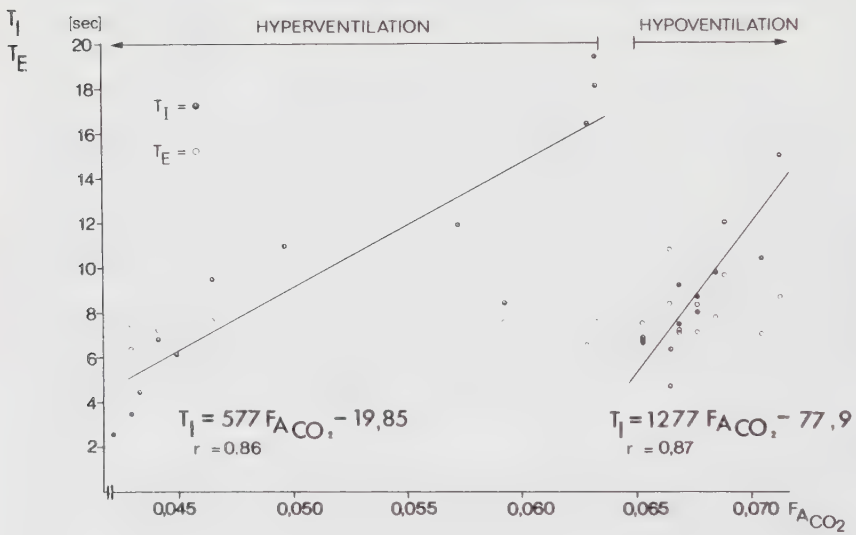
3.3.2. Quantitative Analyse der CO₂-Schwellen-Änderungen

Wie bereits im Methodikteil dargelegt, wurden vor und nach den Läsionen ventilatorische Eingriffe vorgenommen, die zum Verschwinden respektive Wiedereintreten der Phrenicusaktivität führten. Bei Unterschreiten einer Phrenicusaktivitätsschwelle durch Hyperventilation ergibt sich ein zum Verschwinden der Aktivität korrespondierender CO₂-Wert, der als *CO₂-Schwelle bei Hyperventilation* bezeichnet wird. Derjenige CO₂-Wert, der zum Wiedereintritt der Phrenicusaktivität korreliert ist, wird als *CO₂-Schwelle bei reduzierter Ventilation* definiert.

Das Diagramm 5 gibt Aufschluß über die Quantität der Schwellenänderungen unter verschiedenen (chronologischen) Versuchsbedingungen. Die Vertrauensbereiche für benachbarte Werte sind unten im Bild für die Hyperventilationsschwelle, oben im Bild für die Schwelle der reduzierten Ventilation angegeben. Besonders zu beachten sind die Differenzen zwischen dem Zustand des intakten Tieres und dem nach beidseitiger Läsion auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ für die Werte der reduzierten Ventilation und $p < 0,01$ für die der Hyperventilation. Bei alleiniger Berücksichtigung der mit der Absaugtechnik durchgeführten Experimente ergibt sich ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ für beide Reaktionsstufen. Die mittlere Niveaudifferenz zwischen beiden Schwellen liegt bei einem $F_{\text{ACO}_2} = 0,013$ und erreicht bei beidseitiger N.i.s.-Läsion ihren größten Wert. Beachtenswert ist die Tatsache, daß

DIAGRAMM 6

Immobilisierte, künstlich beatmete Katze. N.i.s. beidseitig zerstört.



Erläuterungen siehe Text

nach Vagusunterbrechung am intakten Tier die CO_2 -Schwellen sinken. Diese Beobachtung entspricht formal einer Erhöhung der CO_2 -Empfindlichkeit im Sinne einer Enthemmung der inspiratorischen Aktivität. Somit ist die Annahme plausibel, daß die signifikanten Unterschiede zum Zustand nach beidseitiger N.i.s.-Läsion und Vagusunterbrechung, in dem eine Schwellenerhöhung stattgefunden hat, nicht eine vagusabhängige Ursache hat, wie auch die geringe Änderung (p jeweils größer 0,50) der Parameter nach Vagusunterbrechung bei beidseitiger N.i.s.-Läsion zeigt.

3.3.3. Korrelation respiratorischer Parameter aus zwei Einzelbeobachtungen

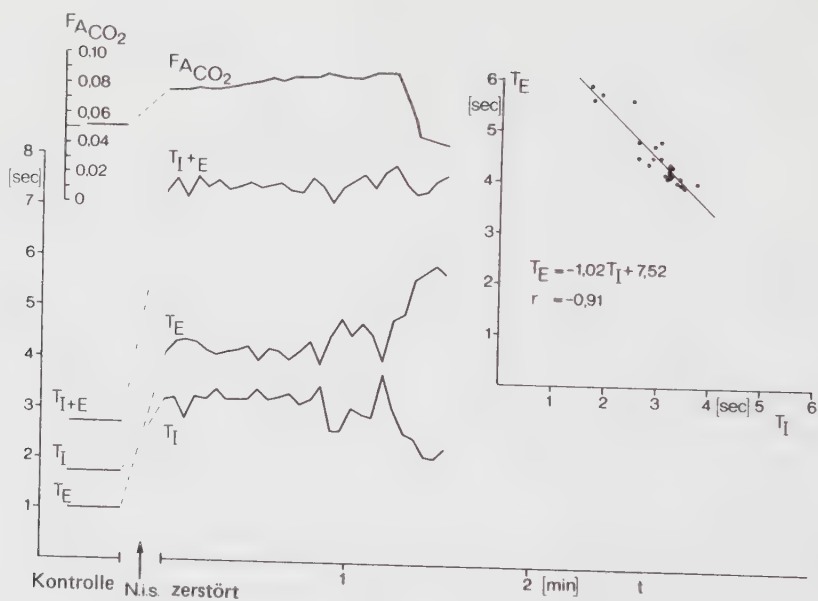
3.3.3.1. *Postläsionale T_I - T_{ACO_2} -Korrelation*

Die Reaktion, die im Diagramm 6 repräsentiert ist, wurde bezüglich der qualitativen Verlaufsrichtung am apneustischen Versuchstier mehrfach beobachtet. Die Darstellung zeigt die Ausgangsbedingung unter einem F_{ACO_2} von 0,063. Unter einsetzender Hyperventilation nimmt die Dauer der apneustischen Salven mit dem fallenden CO_2 -Partialdruck quasi-linear ab bei unveränderter T_E , die im vorliegenden Fall bei dem vergleichsweise hohen Mittelwert von 7,5 s liegt. Die praeapnoische T_I liegt bei 2,5 s. Durch Reduktion der Ventilation setzt die Phrenicusaktivität erneut ein bei einer höheren CO_2 -Schwelle. Die Inspirationsdauern nehmen quasi-linear mit dem F_{ACO_2} zu, bis sie wieder ein deutlich apneustisches Niveau erreicht haben, das etwas unter dem Ausgangswert bleibt.

3.3.3.2. *Postläsionale T_E - T_I -Korrelation*

Diese im Diagramm 7 wiedergegebene Reaktion stellt eine nicht reproduzierte Beobachtung dar. Sie wurde nach beidseitiger mechanischer N.i.s.-Läsion bei intakten Vagi registriert und zeigt den Sonderfall eines alterierten Atemrhythmus, dessen mittlerer T_E -Wert deutlich den mittleren T_I -Wert nach der Läsion übertrifft. Das reziproke Verhalten beider Zyklusparameter drückt sich im spiegelbildlichen, zeitlichen Verlauf und in der Steigung der Regressionsgeraden von nahezu -45° aus. Die Reaktion drückte eine Um-

DIAGRAMM 7



Erläuterungen siehe Text

Schnitt- Struktur		Versuchsnummer									
ebene		02	06	07	08	09	10	11	15	16	18
I	T.s.	ud/ud	1/1	t/1	1/1	1/1	ud/ud	1/1	pp/1	1/1	1/1
	N.n.h.	ud/ud	1/pp	t/1	t/1	1/1	ud/ud	1/1	t/1	1/1	1/1
	N.c.l.	ud/ud	1/1	p/1	pp/1	1/1	ud/ud	1/1	1/1	pp/pp	p/1
	N.t.s.n.t.	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	ud/ud	1/1	t/1	pp/1	pp/1	ud/ud	1/1	p/1	1/1	1/1
II	N.v.m.	ud/ud	1/p	t/1	t/1	1/1	ud/ud	1/1	1/1	1/pp	1/1
	T.s.	ud/ud	1/1	t/1	t/1	1/1	t/ud	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.i.s.	ud/ud	1/pp	t/1	t/1	1/1	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.d.v.	ud/ud	pp/t	t/1	t/1	p/1	t/p	1/1	1/1	1/1	p/1
	N.n.h.	ud/ud	1/p	p/1	pp/pp	1/1	p/t	1/1	1/1	1/1	p/1
III	N.c.l.	ud/ud	p/1	p/1	pp/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	p/1
	N.t.s.n.t.	ud/ud	1/1	pp/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	ud/ud	p/1	p/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.m.	ud/ud	p/p	p/1	p/1	p/1	t/p	1/1	1/1	p/pp	p/1
	T.s.	ud/ud	1/pp	t/pp	t/1	pp/pp	1/1	1/t	1/1	1/1	1/1
IV	N.i.s.	ud/ud	1/1	t/pp	t/1	1/1	1/pp	pp/1	1/1	1/1	1/1
	N.d.v.	ud/ud	p/t	t/pp	t/1	p/p	t/p	1/pp	1/1	1/p	p/1
	N.i.	ud/ud	1/t	p/pp	t/1	p/pp	t/pp	p/1	1/1	1/1	p/1
	N.n.h.	ud/ud	1/p	pp/1	t/p	1/1	t/1	pp/1	1/1	1/1	1/1
	N.c.l.	ud/ud	p/1	pp/1	1/1	1/pp	t/1	p/1	p/1	p/p	p/1
V	N.t.s.n.t.	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	ud/ud	p/p	p/ud	1/1	1/1	p/p	p/p	p/1	1/p	1/1
	N.t.s.	ud/ud	t/t	t/p	t/p	p/p	p/p	p/p	p/p	p/p	t/1
	T.s.	ud/ud	t/t	t/pp	t/1	p/p	pp/pp	1/1	pp/pp	t/t	1/1
	N.i.s.	ud/ud	t/t	t/1	t/1	p/1	1/pp	1/pp	1/1	t/1	1/1
VI	N.d.v.	ud/ud	t/t	t/p	p/p	1/1	p/t	1/p	1/1	p/t	t/1
	N.i.	ud/ud	t/t	1/1	pp/p	1/1	p/p	1/1	1/1	1/p	t/1
	N.n.h.	ud/ud	p/p	1/1	p/p	1/1	pp/p	1/1	1/1	1/1	t/1
	N.c.l.	ud/ud	1/p	1/1	1/1	1/1	pp/p	p/1	1/pp	p/p	p/1
	N.c.m.	ud/ud	p/p	p/1	1/1	1/1	p/p	pp/p	pp/p	p/p	p/1
VII	N.t.s.n.t.	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.t.s.	ud/ud	1/1	ud/ud	t/p	t/p	p/p	p/t	p/t	t/t	t/1
	T.s.	1/1	ud/ud	t/p	t/p	1/1	1/t	1/pp	1/p	t/t	t/1
	N.i.s.	1/pp	ud/ud	t/1	t/t	1/1	1/1	pp/1	t/t	t/1	t/1
VIII	N.d.v.	1/1	ud/ud	p/p	t/p	1/p	pp/p	1/pp	t/t	t/1	t/1
	N.i.	1/1	ud/ud	1/1	t/pp	1/1	pp/p	1/1	1/1	t/t	t/1
	N.n.h.	1/1	ud/ud	1/1	t/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.c.l.	1/pp	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.c.m.	1/pp	ud/ud	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
IX	N.g.	t/p	ud/ud	p/p	p/t	p/p	t/p	p/p	p/p	t/t	t/1
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Schnitt- Struktur		Versuchsnummer									
ebene		19	20	21	22	23	25	26	33	36	37
I	T.s.	t/1	t/t	t/p	t/t	t/t	t/1	p/1	1/1	1/1	1/1
	N.n.h.	p/1	1/t	t/t	1/pp	p/t	p/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.c.l.	p/1	p/1	p/1	p/1	pp/pp	1/1	1/p	1/1	1/1	1/1
	N.t.s.n.t.	1/1	1/p	p/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	t/1	t/t	t/t	t/t	t/t	p/p	1/1	1/1	1/1	1/1
II	N.v.m.	t/1	t/t	t/t	t/t	t/t	t/p	1/1	p/p	1/1	1/1
	T.s.	t/1	t/t	t/t	t/t	t/t	t/t	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.i.s.	t/1	p/t	t/t	t/t	t/t	t/pp	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.d.v.	t/1	pp/t	pp/t	t/t	t/t	p/p	1/p	1/p	1/1	1/1
	N.n.h.	p/1	pp/1	1/p	t/pp	p/t	1/1	pp/1	1/1	1/1	1/1
III	N.c.l.	p/1	p/p	p/1	p/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.t.s.n.t.	p/1	1/1	p/1	p/1	pp/pp	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	p/1	1/p	t/p	t/p	pp/p	p/p	1/1	1/1	1/1	1/1
	T.s.	t/1	t/t	t/t	t/t	1/t	t/t	t/pp	1/t	1/1	1/1
	N.i.s.	t/1	t/t	t/t	t/t	ud/t	t/t	t/1	1/1	1/1	1/1
IV	N.d.v.	t/1	t/t	t/t	t/t	t/t	t/t	t/p	1/1	1/1	1/1
	N.i.	t/1	p/t	p/t	t/t	t/t	t/t	p/p	1/1	1/pp	1/1
	N.n.h.	pp/1	1/p	1/p	p/pp	p/t	p/t	1/1	1/1	1/pp	1/1
	N.c.l.	p/1	t/t	p/p	p/p	p/p	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	p/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
V	N.v.i.	p/1	t/t	t/t	t/p	p/p	p/p	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.t.s.	t/1	p/t	t/t	t/t	t/t	t/t	t/p	1/p	1/1	p/1
	T.s.	t/1	p/t	t/t	t/t	t/t	t/t	t/1	1/t	1/t	1/1
	N.i.s.	t/1	p/t	t/t	t/t	t/t	t/t	pp/1	1/t	1/1	1/1
	N.d.v.	t/1	p/t	t/t	t/t	t/t	t/t	t/1	1/1	1/1	1/1
VI	N.i.	pp/p	p/1	t/p	p/t	t/t	t/t	t/1	1/1	1/1	1/1
	N.n.h.	1/1	1/1	p/pp	1/p	p/p	p/p	p/1	1/1	1/1	1/1
	N.c.l.	p/1	pp/p	p/p	p/p	p/p	1/1	p/p	1/p	1/1	1/1
	N.c.m.	p/1	p/t	p/p	p/p	p/p	1/1	p/p	1/p	1/1	1/1
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	p/1	1/1	1/1	pp/1	p/p	1/1	1/1	1/1
VII	N.v.i.	1/1	1/1	ud/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.m.	t/1	t/t	t/t	t/t	t/t	t/t	p/p	1/1	1/1	1/1
	N.t.s.	t/1	t/p	t/t	t/t	t/t	t/t	t/p	p/pp	1/1	p/p
	T.s.	t/1	t/t	t/t	t/t	t/t	t/t	t/p	1/t	pp/1	t/p
	N.i.s.	p/1	1/t	t/t	1/1	1/t	t/t	t/t	p/1	1/1	t/pp
VIII	N.d.v.	1/1	1/1	t/t	1/1	1/t	t/t	t/t	1/1	1/1	1/1
	N.i.	1/1	1/1	p/p	1/p	p/p	p/t	p/t	pp/1	1/1	p/1
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/p	p/p	pp/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/p	pp/t	ud/1	1/1	p/1	1/1	1/1
	N.c.m.	p/1	p/p	t/p	p/t	p/t	p/p	pp/pp	1/1	1/1	1/1
IX	N.g.	t/pp	1/t	t/t	t/t	t/t	t/t	t/t	1/1	1/1	1/1
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/p	1/p	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	1/1	1/1	p/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	T.s.	1/1	1/1	t/t	t/t	t/t	t/t	t/pp	1/1	1/1	1/1
X	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/t	t/t	t/t	t/pp	1/1	1/1	1/1
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/t	t/t	t/t	p/pp	1/1	1/1	1/1
	N.n.h.	1/1	1/1	p/p	p/p	p/p	p/p	p/1	1/1	1/1	p/pp
	N.c.m.	1/1	1/1	pp/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.g.	p/1	p/p	p/p	p/p	p/p	p/p	p/p	p/p	1/1	1/1
XI	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
	N.i.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1

Schnitt- ebene		Struktur		Versuchsnummer					
		40	41	42	43	44	46		
I	T.s.	1/pp	1/pp	1/ud	1/t	ud/ud	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/ud	1/1	ud/ud	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/ud	1/p	ud/ud	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/ud	1/pp	ud/ud	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/ud	1/p	ud/ud	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/ud	1/1	ud/ud	1/1		
II	T.s.	1/p	1/1	1/1	1/t	ud/ud	p/1		
	N.i.s.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	p/1		
	N.d.v.	1/pp	1/1	1/1	1/t	ud/ud	p/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
III	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	T.s.	p/p	1/1	1/1	pp/t	ud/ud	1/1		
	N.i.s.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.d.v.	p/pp	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
IV	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/p	ud/ud	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/p	p/1	p/p	ud/ud	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/p	ud/ud	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.t.s.	pp/p	1/pp	p/1	1/p	ud/ud	p/1		
V	T.s.	pp/t	1/1	p/1	1/t	ud/ud	p/1		
	N.i.s.	1/t	1/1	1/1	1/t	ud/ud	p/1		
	N.d.v.	pp/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
VI	N.c.m.	1/1	1/p	p/1	p/p	ud/ud	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/p	ud/ud	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.t.s.	ud/p	1/p	p/1	1/t	ud/ud	p/pp		
	T.s.	ud/p	1/1	pp/1	1/t	ud/ud	p/1		
	N.i.s.	ud/p	1/1	p/1	1/t	ud/ud	1/t		
VII	N.d.v.	ud/1	1/1	p/1	1/t	ud/ud	p/1		
	N.i.	ud/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.n.h.	ud/1	1/1	1/1	1/p	ud/ud	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	ud/ud	1/1		
	N.c.m.	ud/p	1/pp	1/1	p/pp	ud/ud	p/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/p	ud/ud	1/1		
VIII	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/p	ud/ud	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/t	ud/ud	1/1		
	N.t.s.	ud/pp	1/1	1/1	pp/t	p/1	t/1		
	T.s.	ud/pp	1/1	1/1	1/t	pp/1	p/1		
	N.i.s.	ud/t	1/t	t/1	1/t	t/1	p/t		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/t	1/1	p/t		
IX	N.i.	ud/1	1/1	1/1	p/t	1/1	1/1		
	N.n.h.	ud/1	1/1	1/1	p/p	p/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	ud/p	1/1	1/1	1/1	1/1	p/p		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/t	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/p	1/1	1/1		
X	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	p/pp	1/1	p/1	1/1	1/1	p/1		
	T.s.	pp/pp	1/1	pp/1	1/1	1/1	t/1		
	N.i.s.	t/1	1/t	p/1	1/1	t/1	1/1		
	N.d.v.	p/p	1/1	1/1	1/1	1/1	pp/1		
	N.i.	1/p	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XI	N.n.h.	1/pp	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/pp	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/p	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/p	p/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XII	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	p/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	p/1	1/1		
	N.i.	p/1	1/1	p/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	p/1	1/1	p/1	1/1		
XIII	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XIV	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XV	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XVI	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XVII	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XVIII	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XIX	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XX	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXI	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXII	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXIII	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXIV	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXV	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXVI	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXVII	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXVIII	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXIX	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXX	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXXI	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXXII	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXXIII	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	T.s.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.d.v.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXXIV	N.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.n.h.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.l.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.c.m.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.g.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.t.s.n.t.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
XXXV	N.v.i.	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		
	N.v.m.								

kehrung der physiologischen T_E - T_I -Relation aus, die der Beziehung $T_E = n \cdot T + p$ folgt, die von CLARK und v. EULER (1972) beschrieben wurde.

3.3.4. Statistische Erfassung der histologischen Kontrollen

Um eine statistische Sicherung der histologischen Kontrollen zu erzielen, wurden sämtliche Einzelbefunde (s.a. Methodikteil), nachdem diese in die Normschnittserie (s. Abb. 3) eingetragen waren, unter folgenden Bewertungsmaßstäben tabellarisiert und somit für jeden Versuch ein quantitatives Maß zur weiteren Analyse verfügbar gemacht:

- 1) Eine Ausschaltung, die als Bild der völligen Zerstörung der jeweiligen Struktur imponierte, wurde mit "t" gekennzeichnet.
- 2) Eine Ausschaltung, die im histologischen Bild nur einen Teil der jeweiligen Struktur betraf, wurde als partielle Ausschaltung mit "p" bezeichnet.
- 3) Eine Ausschaltung, die nur in der Randzone einer jeweiligen Struktur auszumachen war, wurde als periphere Ausschaltung mit "pp" bezeichnet. Hiermit soll der Tatsache Rechnung getragen werden, daß die Wahrscheinlichkeit einer *funktionellen* Ausschaltung bei einem Substratdefekt in unmittelbarer Nähe einer Population von Neuronen hoch ist, da sowohl die axonalen Verbindungen als Funktionsvermittler der Neurone betroffen werden können, als auch die läsionsbenachbarten Neurone durch ein läsionsinduziertes kollaterales Ödem eine Störung ihrer Aktivität erfahren können.
- 4) Strukturen, die keine Läsionsfolgen zeigten, wurden als intakt mit "i" bezeichnet.
- 5) Strukturen, die durch unsachgemäße Präparatentnahme oder -aufarbeitung nicht beurteilt werden konnten, wurden als undefiniert mit "ud" bezeichnet.

Die Tafel 2 dokumentiert die individuellen Bewertungen aus allen Versuchen aller rechts- und linksseitigen Strukturen aller neun Auswertebenen. Die erstgenannte Bezeichnung gibt Auskunft über

die rechtsseitige, die zweitgenannte über die linksseitige Struktur. Die mit I bezeichnete Ebene liegt am weitesten rostral, die mit IX bezeichnete caudal vom Obex. Die verwendeten Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge lauten:

N.a.:	Nucleus ambiguus
N.c.l.:	Nucleus cuneatus lateralis
N.c.m.:	Nucleus cuneatus medialis
N.d.v.:	Nucleus dorsalis vagi
N.g.:	Nucleus gracilis
N.i.s.:	Nucleus infrasolitarius
N.i.:	Nucleus intercalatus
N.n.h.:	Nucleus nervi hypoglossi
N.t.s.:	Nucleus tractus solitarii
N.t.s.n.t.:	Nucleus tractus spinalis nervi trigemini
N.v.i.:	Nucleus vestibularis inferior
N.v.m.:	Nucleus vestibularis medialis
T.s.:	Tractus solitarius

Beispiel zum Lesen der Tafel 2:

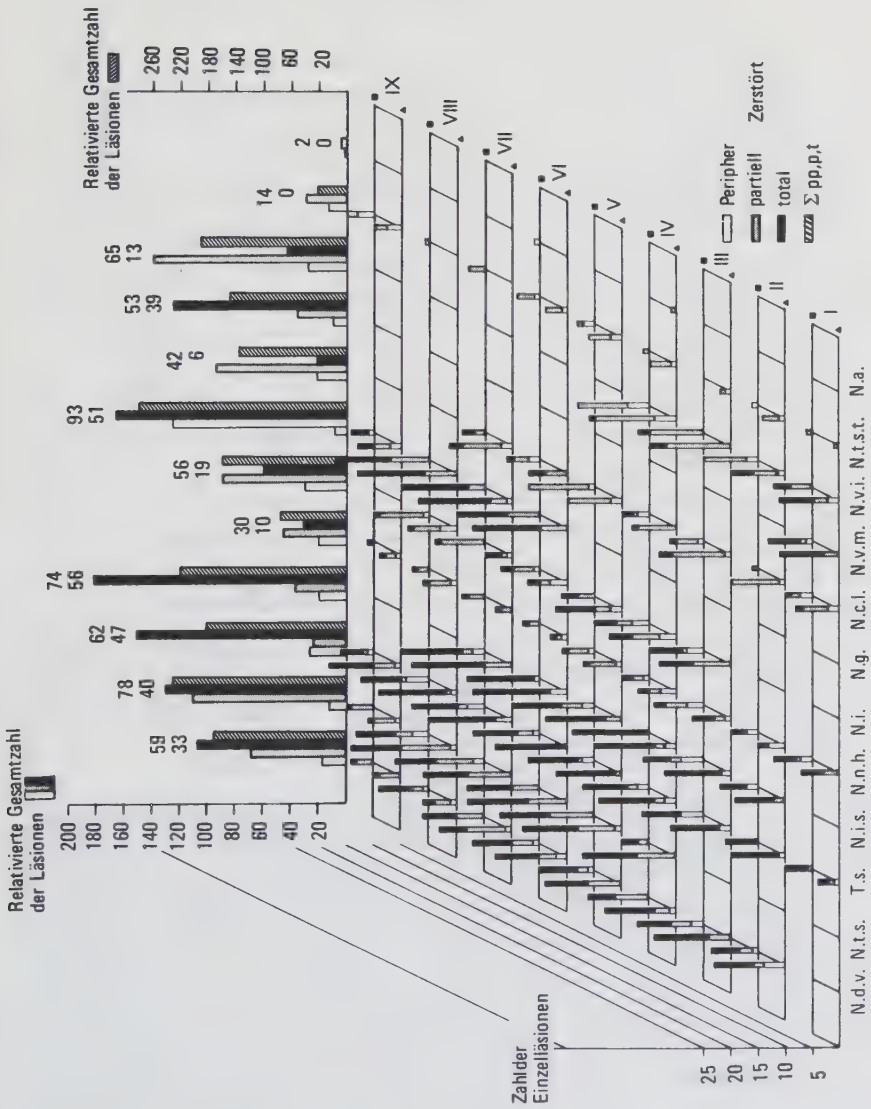
Wagerechte Spalte: "43": Experiment AC 43

Senkrechte Spalte: "III T.s.": dritte Schnittebene, Tr. solitarius

Angabe im Schnittpunkt beider Ebenen: "pp/t": Der T.s. wurde rechts peripher in die Läsion mit-
einbezogen, links total be-
troffen.

Zur Verdeutlichung des Ausschaltumfanges bei Anwendung der Absaug- und der Koagulationstechnik wurden die Bewertungen der Tafel 2 in zwei Kollektiven zusammengefaßt und als Ausschaltprofile graphisch dargestellt. Das Diagramm 8 gibt das Ausschaltprofil des Kollektivs der Absaugversuche wieder. Das Feld zeigt die Ebenen I bis IX mit Angaben zu rechtsseitigen (Dreieck) und linksseitigen (Quadrat) Ausschaltungen der jeweiligen Strukturen. Die Höhe der differenzierten Säulen gibt die Zahl der Einzelläsionen, die insgesamt an jener Struktur und dieser Stelle aus allen Versuchen befundet wurden; an. Wegen der räumlichen Zuordnung dieser Strukturen wurden die Anteile des Solitärkomplexes (N.t.s., T.s., N.i.s.)

DIAGRAMM 8



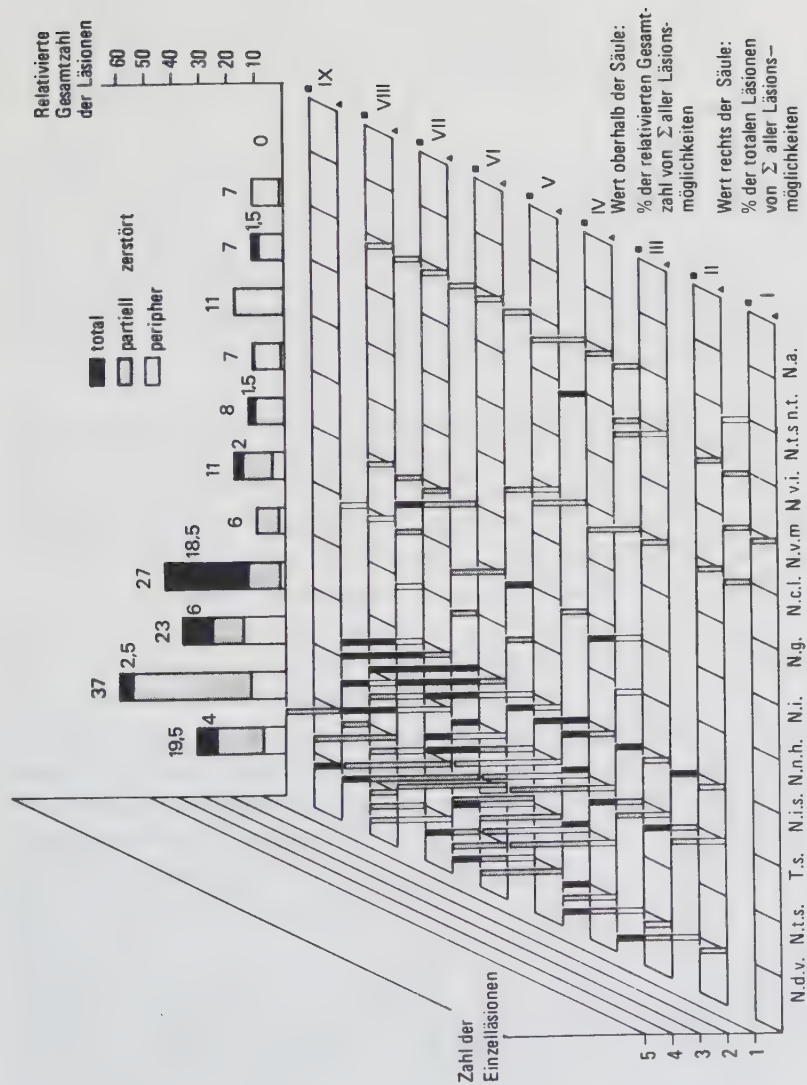
Erläuterungen siehe Text

und der dorsale Vagus Kern zusammengeordnet. Das Verteilungsprofil bildet nicht die Summe der Läsionen einer Struktur ab, sondern die um die Häufigkeit des Vertretenseins der jeweiligen Struktur auf allen Ebenen korrigierte Summe. Somit findet die Läsion einer nur auf wenigen Schnittebenen vertretenen Struktur mehr, die einer überall vertretenen Struktur relativ weniger Ausdruck. Die Säulenhöhe ist somit ein Maß für die relative Treffsicherheit der Ausschalttechnik. Die über den Säulen vermerkten Zahlen geben an: 1. Die obere Zahl den Prozentsatz der erreichten von den erreichbaren Läsionen (= 100%), 2. die untere Zahl den Prozentsatz totaler Läsionen von den erreichbaren Läsionen (= 100%).

Das Verteilungsprofil drückt die bei der Absaugtechnik unausweichlichen Läsionen der dem N.i.s. benachbarten sowie die dorsal von ihm liegenden Strukturen aus. Die äußerst seltene Betroffenheit des Nucl. ambiguus weist aus, daß diese Struktur nicht in die Ausschaltungen miteinbezogen wurde, während der höchste prozentuale Ausschaltanteil von allen statistisch möglichen der Nucl. gracilis mit 93% erreicht, was sich aus der dorsalen Lage zum N.i.s. erklärt. Die Tatsache, daß auf den Nucl. infrasolitaris die höchste Trefferquote aus dem Solitärkomplex entfällt, ist Ausdruck einer erfolgreich intendierten, stereotaktisch geführten, mechanischen Läsionstechnik.

Das Ausschaltprofil des Kollektivs der Koagulationsexperimente ist im Diagramm 9 vorgestellt. Die Darstellungsform konnte aus technisch-graphischen Gründen vereinfacht werden. Die relativierte Gesamtzahl der Läsionen drückt sich in der Säulenhöhe des Verteilungsprofils aus, der Wert über der Säule zeigt den Prozentsatz der erreichten von den erreichbaren Läsionen (= 100%), der Wert neben der schwarzen Teilsäule den Prozentsatz der totalen Läsionen von den erreichbaren Läsionen (= 100%). Es zeigt sich die Einengung der Läsionen auf die Strukturen des Solitärkomplexes, wobei der relative Anteil totaler Läsionen an der Gesamtzahl der Läsionen einer Struktur beim N.i.s. am höchsten ist, was als direkte Konsequenz der verbesserten, kombinierten Ableit-/Koagula-

DIAGRAMM 9



Erläuterungen siehe Text

tionsmethode anzusehen ist. Weiterhin wird deutlich, daß der absolute Umfang der Ausschaltungen (bezogen auf die Zahl der möglichen) des N.i.s. (und auch der anderen Strukturen) abgenommen hat, so daß quantitativ deutlich weniger (27%) funktionelles respiratorisches Substrat betroffen wurde als in den Absaugexperimenten (74%). Andererseits begründet der relativ hohe Anteil (37%) von Koagulationen im Nucl. tractus solitarii den Verdacht, daß auch dort respiratorisch entladende Zellen anzutreffen sind, die als falschpositiver Befund im Experiment als N.i.s.-Ableitungen angesehen wurden. Die gelegentlich dokumentierte totale Läsion von Strukturen größerer Ausdehnung ist auf Koagulationen zurückzuführen, die ein intramedulläres Hämatom auslösten (seltener Befund) oder dicht nebeneinander plazierte waren.

Die funktionelle Beobachtung, daß die Quantität der Änderungen der Zyklusparameter bei den Koagulationsexperimenten gegenüber den Absaugexperimenten geringer ausfiel, wirft die Frage auf, ob die quantitativen Änderungen der Atmung mit der Menge ausgeschalteter respiratorischer Neurone korreliert sind. Diese Frage wurde statistisch untersucht.

3.3.5. Die Struktur-Funktions-Korrelation

3.3.5.1. Zielsetzung, Interpretationsfähigkeit und Vorgehensweise

Da in den Ausschaltexperimenten sehr häufig beobachtet wurde, daß sich die Inspirationsdauern verlängerten im Zuge sukzessiver Läsionen im N.i.s.-Bereich, erschien der Versuch aussichtsreich, die quantitative Beziehung zwischen Läsionsumfang (als histologischem Maß) und T_I -Verlängerung statistisch zu untersuchen, um den Zusammenhang zu quantifizieren, der qualitativ als Kausalbeziehung im Experiment gesehen wurde. Eine Beziehung zwischen diesen Größen, die sich statistisch ausdrückt, ist somit Gradmesser für diese Abhängigkeit, ohne natürlich Aussagen über den funktionellen Charakter dieser ausgeschalteten Strukturen zuzulassen. Eine Diskussion dieser Befunde ist nur auf der Grundlage eines Modells möglich.

Das Gesamtkollektiv der Versuche wurde in drei Gruppen gegliedert:

- 1) Versuche mit beidseitiger Ausschaltung
- 2) Versuche mit einseitiger Ausschaltung bei intakten Vagi
- 3) Versuche mit einseitiger Ausschaltung bei (funktioneller) Vagotomie

Als Maß der respiratorischen Veränderungen wurde die Differenz zwischen postläsionalem Wert und Kontrollwert der T_I gebildet ($T_{IA} - T_{IC}$), die den Zuwachs der Inspirationsdauer abbildet. Eine Normierung auf T_{IC} bot sich nicht an, da geringe Abweichungen dieses Wertes von der mittleren T_{IC} zu erheblichen Änderungen des Wertes des Quotienten führen und somit einen Effekt der Ausschaltung verdeckende Empfindlichkeit des Parameters entstünde.

Als Maß für die Quantität der Ausschaltung wurde die Summe der totalen, partiellen und peripheren Ausschaltungen herangezogen, die jeweils gewichtet oder ungewichtet mit dem Parameter $T_{IA} - T_{IC}$ korreliert wurden. Mit der Gewichtung der Ausschalterfolge (total mit Faktor 4, partiell mit Faktor 2 (und peripher mit Faktor 1)) wird eine mögliche Differenzierung der funktionellen Bedeutung der auf die jeweilige Struktur zu beziehenden genauen Läsionsplatzierung angestrebt. Die Problematik der für die jeweilige Struktur getrennt aufgestellten Korrelation besteht darin, daß sie den Grad der übergreifenden Zerstörung auf die Nachbarstrukturen unberücksichtigt läßt. Dennoch kann durch den Vergleich der getrennten Korrelationen - bei Vorliegen deutlicher Signifikanzunterschiede für den Vertrauensbereich der Korrelationsfunktionen - eine besondere Abhängigkeit der korrelierten Parameter von der betroffenen Struktur erkennbar werden.

Die Zusammenfassung aller Ausschaltungen innerhalb des Solitärkomplexes bedeutet in Korrelation zum $T_{IA} - T_{IC}$ -Parameter, der Tatsache Rechnung zu tragen, daß zumindest die R_{α} -Neurone des N.i.s. ihre Signale via Axone aus dieser Population "ausschleusen" müssen, deren genauer Verlauf - gebündelt/ungebündelt - gerade im Anfangsteil unbekannt ist. Es ist somit zu postulieren, daß eine morphologisch außerhalb des N.i.s. liegende Läsion die

gleiche funktionelle Bedeutung erlangen kann wie eine inmitten dieser Struktur. Deshalb besteht nicht nur für die partiellen, sondern auch für die peripheren Ausschaltungen die Möglichkeit einer funktionellen Wirkung, die - sowohl für den ideellen Fall radial und ohne Vorzugsrichtung aus einem Gewebezylinder austretender Axone als auch im Falle der gebündelt und gerichtet aus dem Kerngebiet austretenden Fasern - bezogen auf ein gleiches Ausschaltvolumen - mit dem Quadrat der Entfernung abnehmen sollte. Dies gilt nur für eine statistische Zufallsverteilung partieller oder peripherer Ausschaltungen um die Kernstruktur herum, was im vorliegenden Falle annähernd gegeben ist.

Bei nicht totalen Läsionen ist die Läsion bei den mechanischen Ausschaltungen mehr dorsal, medial oder lateral von der Struktur anzutreffen, während bei den Koagulationen auch "zu tiefe", d.h. ventral von der Struktur liegende Regionen zerstört wurden. Meist zeigten N.i.s.-Läsionen auf Obexhöhe die größte funktionelle Wirksamkeit. Dieser Beobachtung könnte sowohl eine Hilusbildung der Axone des N.i.s. auf Obexhöhe als auch eine Häufung funktionell (rhythmogenetisch) bedeutsamer Neurone zugrundeliegen.

Die Quantität der Gewichtung, wie sie bei den vorliegenden Korrelationen gewählt wurde, bezieht sich auf die mit dem Quadrat der Entfernung abnehmende Treffwahrscheinlichkeit (Faktor 2^2 , 2^1 , 2^0), bei ideell gleichbleibendem Ausschaltvolumen, was im Falle der Koagulationsexperimente in besonderem Maße gegeben ist. Eine zusätzliche Berücksichtigung der auf Obexhöhe besonders wirksamen Ausschaltungen innerhalb einer Korrelation durch zusätzliche Gewichtung impliziert die erwartete Korrelation, so daß eine Zuordnung der geltenden Beziehung zur gesamten Kernstruktur nicht mehr möglich ist. Andererseits erhöht das Wissen um diese Beobachtung die Interpretationsfähigkeit der Korrelationen, da Werte von Ausschaltungen von Medullaebenen, die als funktionell weniger bedeutsam für das Auslösen einer apneustischen Atmung erschienen, gleichgewichtig in die Beziehung eingehen und somit das Signifikanzniveau senken, ebenso wie die notwendige Nichtberücksichtigung interferierender physiologischer Größen, wie

CO₂-Druck, Blutdruck, Körpertemperatur, Blutchemie, der Zeitpunkt der Messung im Versuch u.s.f..

Die vorliegenden Korrelationen wurden unter Zugrundelegung aller Experimente aufgestellt, die hinsichtlich der vorliegenden Eingriffe vergleichbar waren und somit in eines der drei oben genannten Kollektive einzuordnen waren. Drei Versuche wurden bei der Verrechnung der Werte für die beidseitige Ausschaltsituation ausgeklammert, da

- 1) der Versuch AC 8 absolut und relativ (bezogen auf den Grad der Aussaltung) eine extreme T_{IC} -Verlängerung von 17,98 s zeigt;
- 2) der Versuch AC 22 trotz 83%iger totaler N.i.s.-Läsion eine Verkürzung der T_I um 0,28 s und somit ein qualitativ der großen Mehrheit der Versuchsergebnisse widersprechendes Ergebnis zeigt;
- 3) der Versuch AC 46, ähnlich wie AC 22, in atypischer Weise nach subtotaler Läsion eine T_{IC} -Verkürzung von 0,33 s aufweist.

Eine statistische Rechtfertigung dieses Vorgehens wurde aus der "allgemeinen Regel für Ausreißerwerte" abgeleitet (SACHS, 1974).

3.3.5.2. Befunde

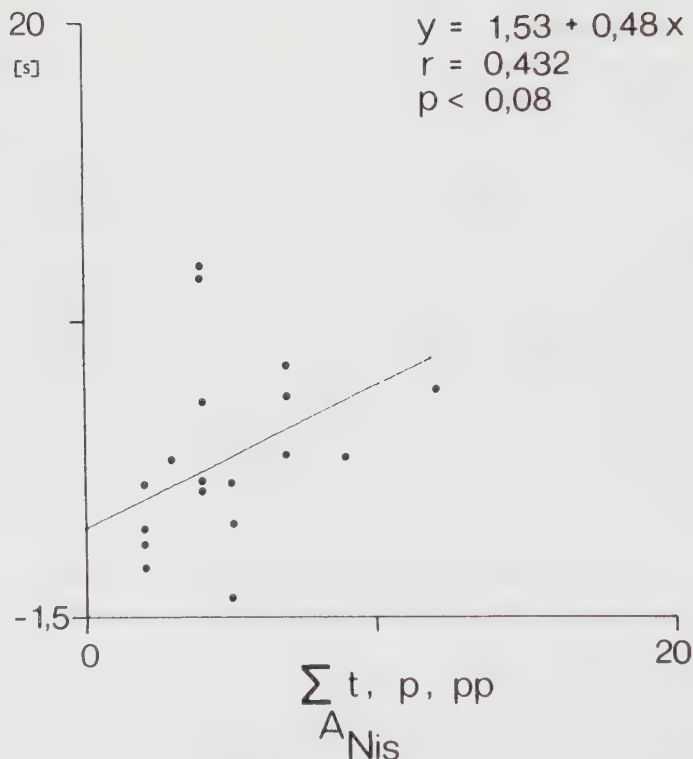
Die vom X-Y-Schreiber ausgeschriebenen Diagramme enthalten folgende Angaben: a) die Gleichung der Regressionsgeraden, b) den Korrelationskoeffizienten r als Genauigkeitsmaß für die Regressionsgeraden (Bereich $|-1 \rightarrow +1|$), c) den p -Wert als Maß für die prozentuale Zufallswahrscheinlichkeit der Gültigkeit der bezeichneten Beziehung.

3.3.5.2.1. $T_{IA} - T_{IC} = f$ (N.i.s. bds. ausgeschaltet)

Das Diagramm 10 zeigt die ungewichtete Abhängigkeit beider Größen. Der p -Wert liegt unter 8%. Eine deutliche Verbesserung des Ergebnisses wird durch eine Gewichtung der partiellen Ausschal-

DIAGRAMM 10

$T_{IA} - T_{IC}$



Legende zu den Diagrammen 10-20: Computerdiagramme: Auf der Ordinate ist die Zeitdifferenz zwischen Inspirationsdauer nach Läsion des N.i.s. und Kontrollinspirationsdauer aufgetragen ($T_{IA} - T_{IC}$ (s)). Die Abszisse zeigt die Summe der korrespondierenden histologischen Ausschalterfolge des jeweiligen Versuches der Läsionsqualitäten "total (t)", "partiell (p)" und "peripher (pp)", vgl. dazu auch Text. Der Abszissenwert ist dimensionslos. Aufgetragen sind Gleichungen der Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizient (r) und p-Wert (p). Bei einigen Diagrammen sind Gewichtungsfaktoren zu den Läsionsqualitäten angegeben.

tungen mit dem Faktor 2 erreicht. Der p-Wert fällt damit auf 1,5% ab. Eine funktionelle Bedeutung dieses Befundes (s. Diagramm 11) läßt sich nicht mit Sicherheit angeben, jedoch kann hierin ein Hinweis auf die funktionelle Bedeutsamkeit der intrazentralen Verbindungen außerhalb der Nuclei selbst liegen. In diese Interpretation fügt sich auch die mit Faktor 4 zusätzlich gewichtete totale N.i.s.-Ausschaltung ein (s. Diagramm 12). Die so gewichtete Korrelation ist bei einem p-Wert von 15 eine Zehnerpotenz schlechter als bei ungewichteter totaler N.i.s.-Ausschaltung.

Eine Erweiterung der Betrachtung auf die funktionell mit dem N.i.s. in Verbindung stehende Struktur des Tractus solitarii führte zu folgenden Befunden.

3.3.5.2.2. $T_{IA} - T_{IC} = f$ (T.s. bds. ausgeschaltet)

Bei Gewichtung der Ausschaltparameter ergab sich ein p-Wert von weniger als 1% (s. Diagramm 13). Dieser Befund gab Veranlassung, die Korrelation $T_{IA} - T_{IC}$ zur Summe der Ausschaltungen von N.i.s. und T.s. zu prüfen.

3.3.5.2.3. $T_{IA} - T_{IC} = f$ (N.i.s. + T.s. bds. ausgeschaltet)

Die Korrelation ungewichteter Werte ergab einen p-Wert von weniger als 5% (s. Diagramm 14). Wurde eine Gewichtung vorgenommen mit Betonung der totalen Ausschaltungen, so ergab sich eine genauere Korrelation mit einem p-Wert von weniger als 1% (s. Diagramm 15). Dieser Genauigkeitszuwachs kann nicht allein als Funktion der verrechneten T.s.-Ausschaltung verstanden werden, da die Addition von x_1 -Werten, die zu gemeinsamen y-Werten gut korreliert sind ($p = a$), zu einem Kollektiv von x_2 -Werten, die zu diesen y-Werten schlecht korreliert sind ($p = b$), $(x_{1n} + x_{2n})$, nur immer dann bei Korrelierung von $x_{1n} + x_{2n}$ zu den gemeinsamen y-Werten zu einem $p \leq a$ führen kann, wenn der Genauigkeitszuwachs gegenüber der schlechteren Korrelation eine Funktion (Qualität) der Summenbildung, also der *gemeinsamen* Ausschaltung von N.i.s. und T.s. ist.

3.3.5.2.4. $T_{IA} - T_{IC} = f$ (N.t.s. bds. ausgeschaltet)

Die Korrelation ist bei einem p kleiner 4% bei ungewichteten (s. Diagramm 16) Ausschaltparametern, bei gewichteten (s. Diagramm 17) kleiner 1% signifikant. Auch hier erhob sich die Frage, ob eine zusätzliche Einbeziehung des Nucleus in die korrelierten Strukturparameter zu einer weiteren Erhöhung des Signifikanzniveaus der Δt -Struktur-Beziehung führen kann.

3.3.5.2.5. $T_{IA} - T_{IC} = f$ (N.i.s. + T.s. + N.t.s. bds. ausgeschaltet)

Diese Beziehung ist bei einem p-Wert von 3% für die ungewichteten Ausschaltparameter signifikant (s. Diagramm 18), für die gewichteten (s. Diagramm 19) bei einem p-Wert von 1,5%. Dieser Befund läßt erkennen, daß gegenüber der Korrelation $T_{IA} - T_{IC} = f$ (N.i.s. + T.s. bds. ausgeschaltet) eine geringfügige Abnahme des Signifikanzniveaus vorliegt, so daß kein Anhalt dafür besteht, daß das Maß der gemeinsamen Ausschaltung aller drei Strukturen eine besondere Voraussetzung für den Zuwachs der Inspirationsdauer ist.

3.3.5.2.6. $T_{IA} - T_{IC} = f$ (N.i.s. + T.s. + N.t.s. eins. ausgeschaltet vor und nach (funktioneller) Vagotomie)

Die einseitigen, gewichteten Ausschaltungen bei intakten Vagi zeigen keine Korrelation mit einem Zuwachs der Inspirationsdauern an (p größer 50%), während nach Unterbrechung der Vagi (Werte eines anderen Versuchskollektivs) eine Korrelation auf einem Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 8% besteht (vgl. Diagramm 20). Beide Beziehungen sind mit einem p-Wert kleiner 5% signifikant voneinander verschieden.

3.3.5.3. Zusammenfassung

Gliederung der Berechnungsergebnisse nach steigendem p-Wert:

$$T_{IA} - T_{IC} = f(x):$$

$$\sum_{Nis+Ts}^x t_{x4,px2,ppx1}$$

p-Wert
< 0,01

x	p-Wert
$\sum_{A_{Nts}} t_{x4,px2,ppx1}$	< 0,01
$\sum_{A_{Ts}} t_{x4,px2,ppx1}$	0,01
$\sum_{A_{Nis}} t_{x1,px2,ppx1}$	0,015
$\sum_{A_{Nis+Ts+Nts}} t_{x4,px2,ppx1}$	0,015
$\sum_{A_{Nis+Ts+Nts}} t_{p,pp}$	0,03
$\sum_{A_{Nts}} t_{p,pp}$	< 0,04
$\sum_{A_{Nis+Ts}} t_{p,pp}$	< 0,05
$\sum_{A_{Nis}} t_{p,pp}$	< 0,09
$\sum_{A_{Nis}} t_{x4,px2,ppx1}$	0,15

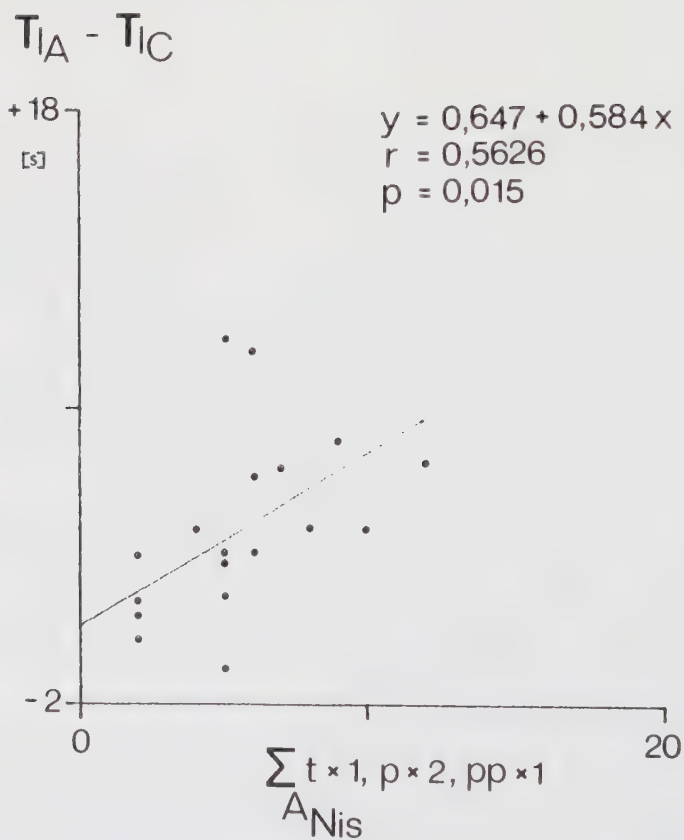
Der Überblick der statistischen Ergebnisse zeigt, daß in Abhängigkeit von der Wahl und Gewichtung der Parameter die statistischen Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Zunahme der Inspirationsdauern durch Läsion von < 1% bis zu 15% reichen.

Zusammenfassend zeigt die statistische Würdigung der Experimente folgende Ergebnisse:

- 1) Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Zerstörung des Solitärkomplexes und dem Zuwachs der mittleren Inspirationsdauer.
- 2) Statistisch kann die diskutierte besondere Rolle des N.i.s. für den Zuwachs der Inspirationsdauern nicht ausgewiesen werden.
- 3) Hirnstammläsionen an sich führten nicht zum signifikanten Zuwachs der Inspirationsdauern, wie das Diagramm 20 (einseitige Läsionen ohne und mit Vagotomie) zeigt.

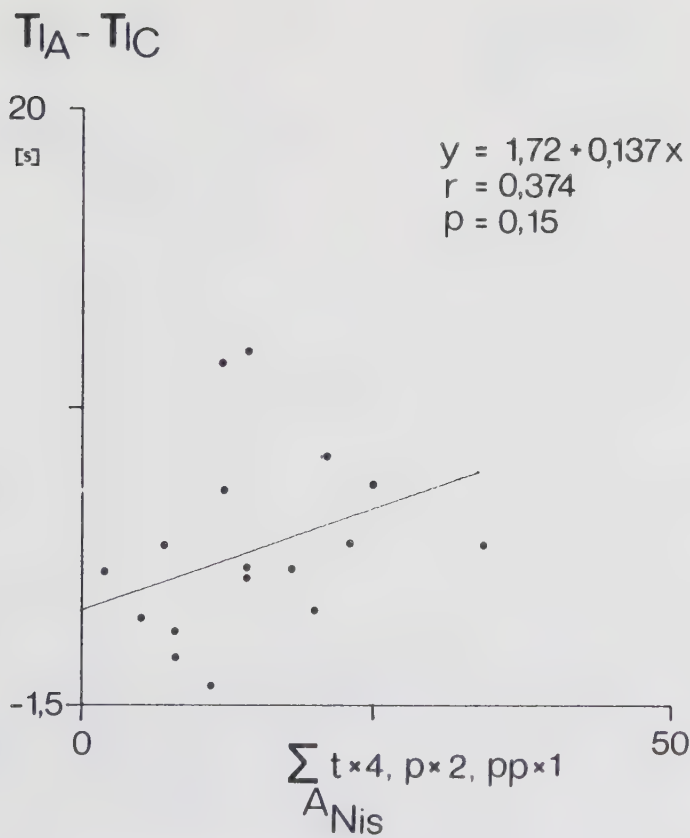
Es wurde auf die Durchführung anderer Korrelationen zwischen an der Rhythmogenese unbeteiligten Strukturen und Inspirationsdauer

DIAGRAMM 11



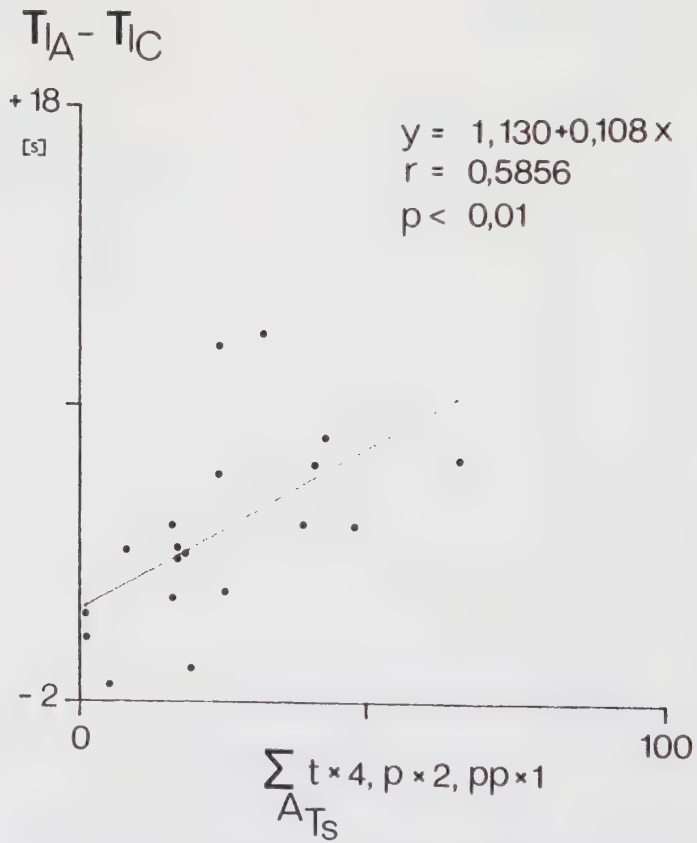
Legende siehe Diagramm 10

DIAGRAMM 12



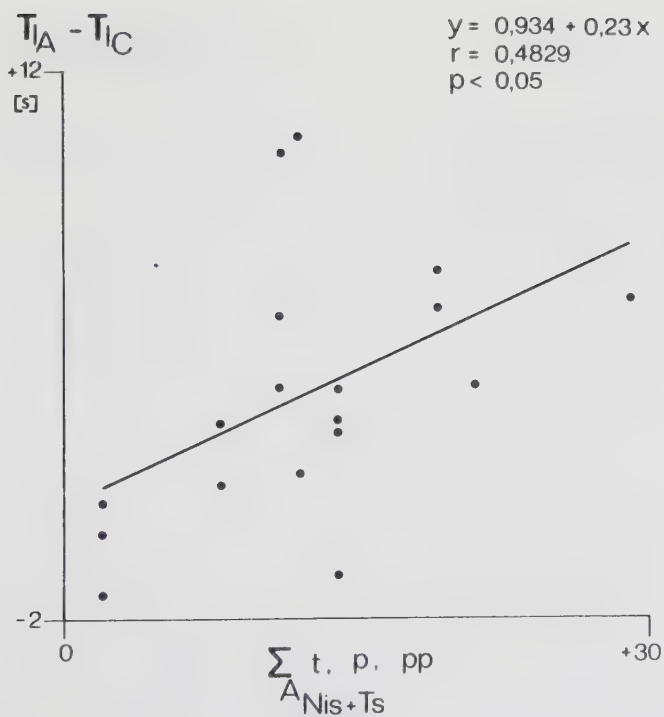
Legende siehe Diagramm 10

DIAGRAMM 13



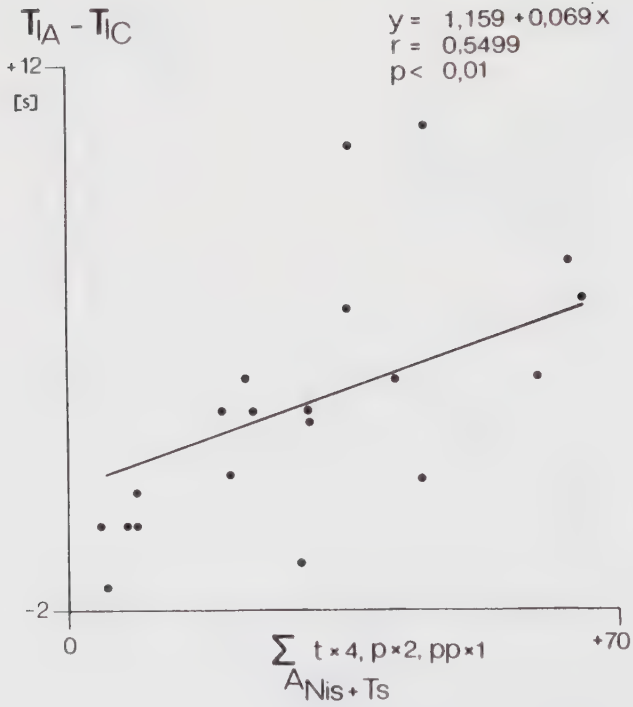
Legende siehe Diagramm 10

DIAGRAMM 14



Legende siehe Diagramm 10

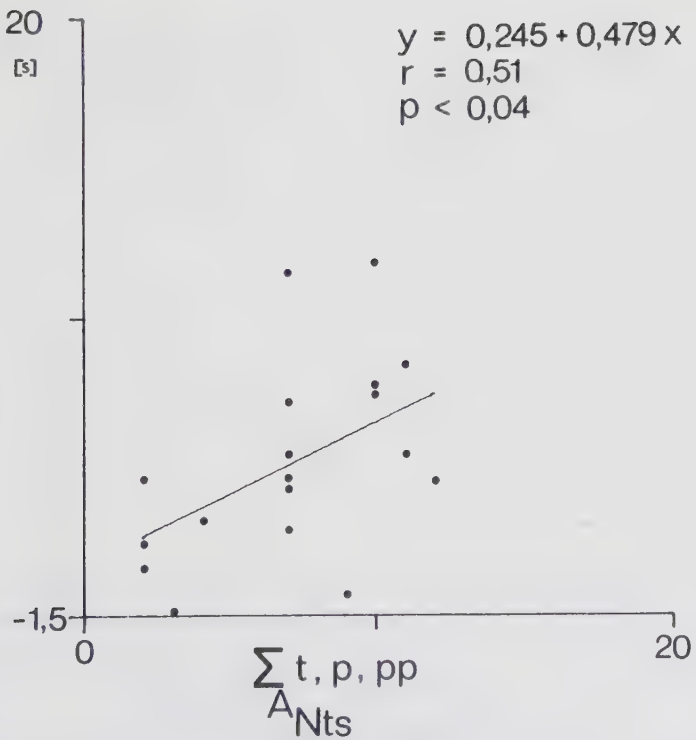
DIAGRAMM 15



Legende siehe Diagramm 10

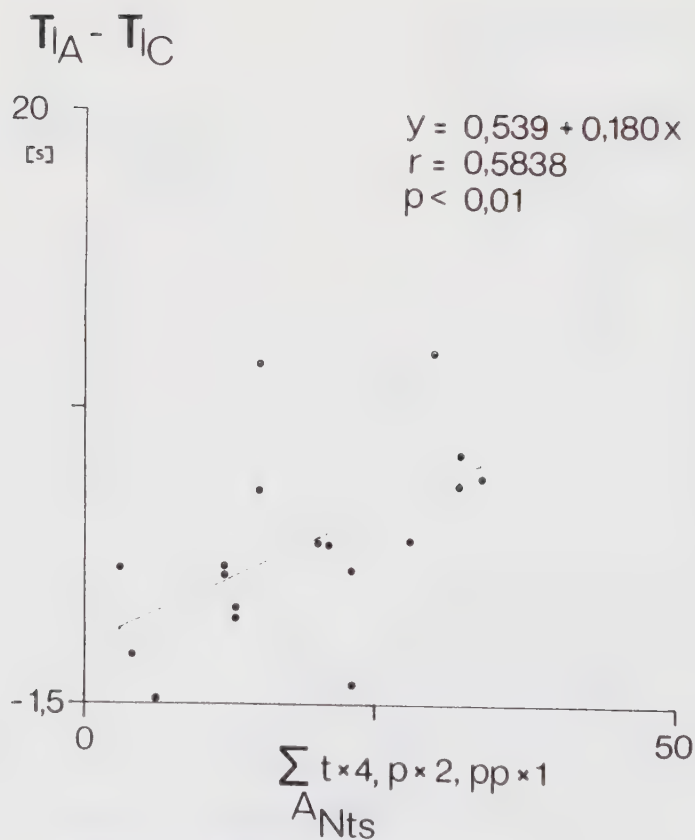
DIAGRAMM 16

$T_{IA} - T_{IC}$

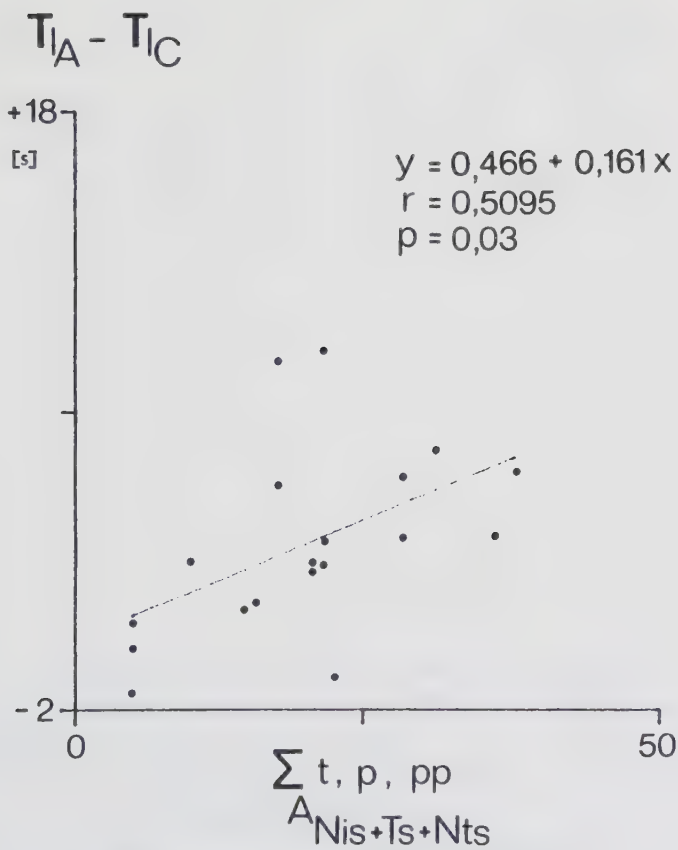


Legende siehe Diagramm 10

DIAGRAMM 17

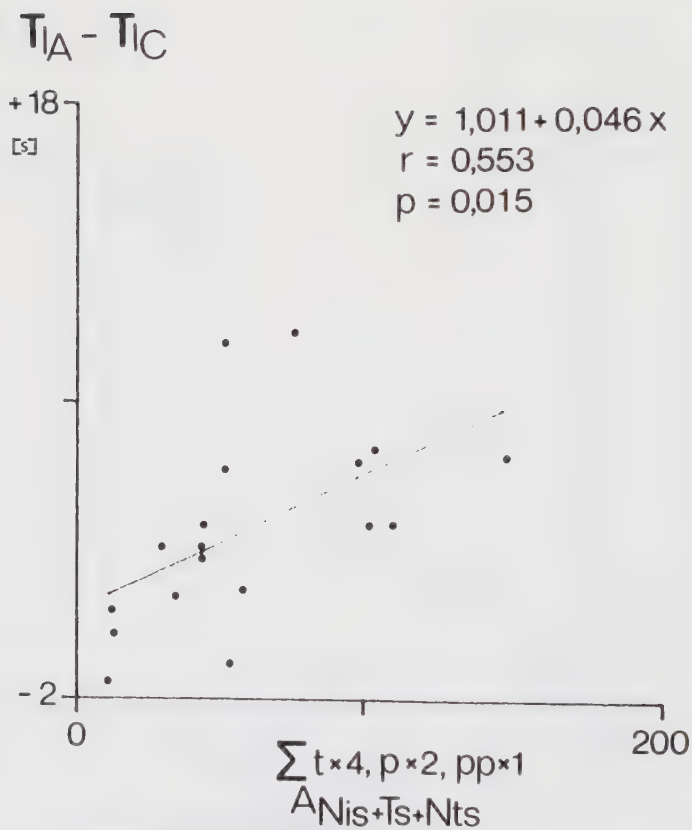


Legende siehe Diagramm 10



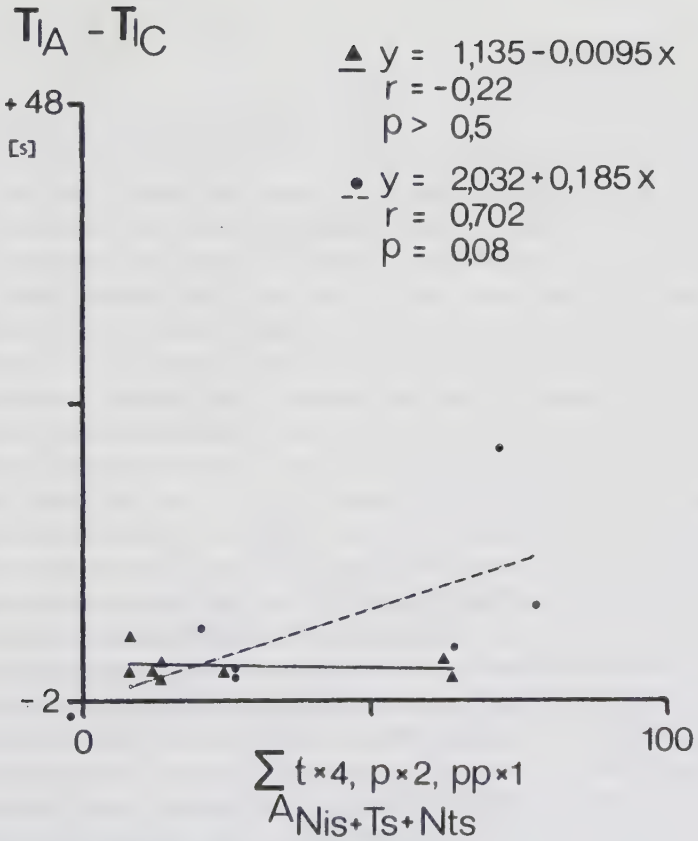
Legende siehe Diagramm 10

DIAGRAMM 19



Legende siehe Diagramm 10

DIAGRAMM 20



Legende siehe Diagramm 10

verzichtet, da diese Läsionen nicht isoliert vorliegen, sondern - insbesondere bei den Versuchen der Absaugmethode - als methodisch begründete *Mit*verletzungen anzusehen sind. Entscheidend ist die Beobachtung, daß Abhobelungen durch die Absaugmethode dorsal des Solitärkomplexes, also bis ca. 2 mm Tiefe, keine apneustische Atmung auslösten.

4.0.0. DISKUSSION

4.1.0. Die Aussagefähigkeit der Ergebnisse

Als Bezugspunkt für die Diskussion der Aussagen soll die engere Fragestellung der Untersuchung gelten, also die Frage, ob dem Nucl. infrasolitaris überhaupt die inspirationsbegrenzende Wirkung (s. Einleitung) zukommt, die die eingangs zitierten Untersuchungen plausibel gemacht hatten und insbesondere durch Versuche am Hund von KOEPCHEN (UMBACH, KOEPCHEN 1974) unter Einsatz der Ausschaltmethode erstmals eine funktionelle Bestätigung fand. Die weitere Fragestellung der Untersuchung, welche biologische Bedeutung der Existenz einer zweiten inspiratorischen Neuronenpopulation zuzumessen ist, wurde methodenbedingt auf die engere Fragestellung reduziert. Es wurden also Fragestellungen, die der weitgefaßten ebenso subsummierbar sind - wie etwa die Bedeutung des N.i.s. für den Sniff-reflex - nicht untersucht. Die v. BAUMGARTEN'sche R_{β} -Hemmungshypothese hatte zwei Komponenten der Hemmung beschrieben: Die Vermittlung der vagalen Inspirationshemmung der Lungendehnungsrezeptoren und die Vermittlung einer Selbstbegrenzungshemmung der R_{α} -Neurone. Die erste Komponente stand für ein schlüssiges Modell der zentralen Verschaltung des HERING-BREUER-Reflexes, die zweite Komponente für eine vagusunabhängige Inspirationsbegrenzung. Somit waren zwei Voraussagen für die Läsionsexperimente des N.i.s. plausibel: Seine Zerstörung bewirkt eine Vagotomieatmung - nach den Experimenten am Hund eher unwahrscheinlich - oder seine Zerstörung hebt die Inspirationsbegrenzung auf. Die erste Hypothese hat zur Implikation, daß andere (respiratorische) Neurone qualitativ und/oder quantitativ die Funktion der Inspirationsbegrenzung gewährleisten, die zweite

Hypothese, daß der Nucl. infrasólitarius notwendiger Funktions-träger der Inspirationsbegrenzung ist. Beide Hypothesen unterstellen als dritte Voraussetzung den Fortbestand respiratorischer Aktivität aus anderen Hirnstammregionen. Diese dritte Hypothese ist die implizierte Basis der vorliegenden Untersuchung, was deutlich wurde bei der Reihe der Orientierungsexperimente, die häufig als "Noeud-vital-Experimente" verliefen. Die hypothetische Inspirationsbegrenzungspotenz des N.i.s. dient als notwendiger heuristischer Hebel, um ein Phänomen, das - wie eingangs ausführlich dargelegt - als apneustische Atmung beschrieben wird und ebenfalls durch verschiedene Eingriffe an Ponsstrukturen bewirkt werden kann, *funktionell* auf den N.i.s. zu beziehen, dies umso mehr, als insbesondere die Koagulationsexperimente dieser Untersuchung zeigten, daß eine *strukturelle* Eingrenzung auf den N.i.s. und seine unmittelbare Nachbarschaft methodisch erreicht werden konnte. Dennoch muß die "pneumotaktische" Funktion des Pons, dessen Wirkungen auf das Zustandekommen der Inspirationsbegrenzung seit einem Jahrhundert bekannt sind, integrativ in die Bewertung der Ergebnisse miteinbezogen werden. Bei der Betrachtung der Frage, welche Aussagen als unmittelbar richtige aus den Untersuchungsergebnissen ableitbar sind, spielt die Frage nach der Organisationsstruktur respiratorischer Neurone in der Medulla oblongata außerhalb des N.i.s. eine Rolle, da die besonderen, bekannten Eigenschaften des N.i.s. keine Entsprechung in der Organisation anderer respiratorischer Neurone haben sollten, wenn man dem N.i.s. eine besondere Funktion zusprechen will. Bezogen auf den R_{α} - R_{β} -Mechanismus, bzw. auf ein R_{β} -Verhalten inspiratorischer Neurone im retroambigualen Bereich liegen für eine solche Entsprechung keinerlei Hinweise vor. Auch die beidseitigen N.i.s.-Läsionen dieser Untersuchung zeigen, daß die Lungendehnungsafferenzen nur mittelbar auf die inspiratorische Aktivität retroambigualer Neurone wirken. Hingegen zeigt das R_{α} -Entladungsmuster gegenüber demjenigen retroambigualer inspiratorischer Neurone - auch im Zustand apneustischer Aktivität durch subtotale Ausschaltung des N.i.s. - keine qualitativen Unterschiede. Somit bleibt das Problem der N.i.s.-Spezifität bei der Frage, ob von einem R_{α} - R_{β} -Mechanismus ausgegangen werden kann, oder ob die R_{β} -Zellen (respektive

"P-Zellen") als Interneurone der Lungendehnungsafferenzen anzu-
sehen sind oder ob sie (R_{β} -Zellen) doch die Entladungskriterien
eines inspiratorischen Neurons erfüllen. Da die vorliegende Li-
teratur - wie eingangs gezeigt - nicht ausreicht, um diese Fra-
ge eindeutig zu beantworten, ist auch die strukturbezogene Spe-
zifität des hypothetischen, vagusunabhängigen Inspirationsbegren-
zungsmechanismus weiterhin in Frage zu stellen. Insbesondere der
Befund der Existenz nichtrhythmisch entladender, gegenüber den
Lungendehnungsafferenzen sehr empfindlicher "P-Zellen" (BERGER,
1977) im N.i.s. mit geringer Adaptationsneigung im Gegensatz zu
den atemrhythmischen R_{β} -(I_{β} -)Zellen, die hohe Entladungsschwelle
und *deutliches Adaptationsverhalten* zeigten, muß, solange keine
Falsifizierung oder experimentelle Relativierung dieses Befundes
vorliegen, als Hinweis auf eine bisherige Fehlbewertung der R_{β} -
Zellfunktion gewertet werden, auf die ja gerade durch die Fähig-
keit, auf Lungendehnung mit Entladung zu reagieren (hypothetische
Hemmpotenz) und rhythmisch inspiratorisch zu entladen (hypothet-
ische Miterregung), von v. BAUMGARTEN et al. (1958) geschlossen
wurde. Somit ergibt sich, daß im augenblicklichen Stadium der
Erkenntnisse auf eine funktionelle Spezifität der Ergebnisse,
die mit der strukturellen Spezifität des N.i.s. einhergeht, nicht
geschlossen werden darf, sofern man diese nur auf die apneusti-
sche Atmung bezieht. Erst der ausstehende Beweis, daß die Aus-
schaltung der retroambiguen inspiratorischen Neurone unter Va-
gotomie nicht zu gleichen oder ähnlichen Rhythmusstörungen führt
wie die N.i.s.-Läsion, könnte die Spezifität des inspirationsbe-
grenzenden Mechanismus im N.i.s. erweisen. Jedoch lassen die vor-
gelegten Ergebnisse an der Beteiligung des N.i.s. am Zustande-
kommen eines physiologischen Atemrhythmus keinen Zweifel.

4.1.1. Die spezifischen Aussagen

Folgende Aussagen sind ausreichend belegt:

- 1) Der Nucl. Infralobularis formiert oder transformiert Signale,
die eine rhythmogene, quantitativ signifikant über die vagale
Inspirationsbegrenzung hinausgehende Potenz zur Abschaltung
der Inspiration bewirken.

- 2) Der Nucl. infrasolitarius generiert oder vermittelt einen Atemantrieb zu den anderen respiratorischen Neuronen.
- 3) Der Nucl. infrasolitarius trägt einen Teil der inspiratorischen Hemmfunktion, die auf die expiratorischen Neurone projiziert.
- 4) Der Nucl. infrasolitarius ist nicht oder kaum an der Starterfunktion der Inspiration beteiligt.
- 5) Die Funktion des Nucl. infrasolitarius kann bezüglich seiner rhythmogenen Potenz im gewissen Grade von anderen Strukturen ersetzt werden.
- 6) Die Lungendehnungsafferenz vermittelt ihre inspirationsbegrenzende Wirkung über den Nucl. infrasolitarius.
- 7) Die Abschaltfunktion des Nucl. infrasolitarius ist ein quantitatives Phänomen seiner Beteiligung an diesem rhythmogenen Vorgang.

Betrachtungen zu den einzelnen Aussagen:

4.1.1.1. *Die inspirationsbegrenzende Funktion (vgl. Aussage 1)*

Dieser Hauptbefund der vorliegenden Untersuchung bestätigt und präzisiert die von GIERKE (1873) beschriebenen Rhythmusstörungen, obexnahe Kühlexperimente von NICHOLSEN et al. (1937) sowie Untersuchungen am Hund durch KOEPCHEN (UMBACH, KOEPCHEN, 1974). Es läßt sich nicht entscheiden, ob die inspirationsbegrenzende Wirkung des N.i.s. auf die Träger der nach seiner Ausschaltung verbleibenden, rhythmischen, apneustischen Aktivität durch ein intrinsisches determiniertes Entladungsverhalten seiner Neurone zustandekommt oder ob es sich um die Vermittlung außerhalb seiner strukturellen Grenzen generierter Schaltsignale handelt. Der Nachweis eines hemmenden Erregungszustroms zu den R_{β} -Zellen (Definitionskriterium: Lungendehnungsantwort und spontane Rhythmizität) in Expiration durch CAMERER et al. sowie RICHTER et al. (1978) zeigt, daß zumindest diese Zellgruppe direkte, atemrhythmische, somit aber potentiell rhythmusinduzierende Zuflüsse hat. Da im Pons bei intakten Nn. vagi keine atemrhythmische Aktivität nach-

weisbar ist (FELDMAN, COHEN, WOLOTSKY, 1976), hingegen die expiratorischer Neurone im caudalen Ambiguusbereich, ist eine Rhythmusinduktion durch einen pontinen "pneumotaktischen Mechanismus" auszuschließen. Hingegen kann eine tonische Innervation durch Strukturen des Pons oder anderer Substrate nicht ausgeschlossen werden. Für die Ponsafferenz zum N.i.s. liegen bisher auch keine morphologischen oder N.i.s.-spezifischen funktionellen Befunde vor, vielmehr darf eine direkte (McALLEN et al., 1972), DAVIES et al. (1973)) bzw. indirekte (LIPSKI et al. (1977)) Innervation durch Chemorezeptoren als gegeben betrachtet werden. Die Feststellung, daß der N.i.s. inspirationsbegrenzende Signale aussendet, was die notwendige Schlußfolgerung aus der beobachteten apneustischen Atmung darstellt, wirft die Frage nach dem neurophysiologischen Mechanismus auf, der die Inspirationsbegrenzung gewährleistet. Als inspirationsbegrenzender Mechanismus muß nicht notwendigerweise ein inhibitorischer Mechanismus verstanden werden, also eine zu den retroambigualen inspiratorischen Neuronen afferenter, inhibitorischer N.i.s.-Erregungszufluß. Diese Vorstellung würde die Implikation einer R_{β} -Projektion zu den inspiratorischen retroambigualen Neuronen beinhalten, da die hier gezeigten Ergebnisse die selektive Lungendehnungswirkung über den N.i.s. nahelegen, hingegen eine direkte Wirkung der Lungendehnungsafferenzen auf die retroambigualen Neurone nie gezeigt wurde. Die Forderung nach der Existenz dieses direkten Eingangs der Lungendehnungsafferenzen zu den retroambigualen Neuronen müßte auch die Forderung nach der Existenz unter Lungendehnung aktiver retroambigualen Neurone umfassen, wollte man nicht zwei Kategorien von Lungendehnungsafferenzen - exzitatorische und inhibitorische - fordern. Die durch Lungendehnung geförderten retroambigualen Neurone aber sind die expiratorischen. Diese jedoch zeigen gegenüber den R_{β} -Neuronen des N.i.s. (insbesondere aber den P-Zellen) ein differentes Entladungsverhalten. Unter Narkosebedingungen beobachtet man eine alternierende Aktivität zwischen in- und expiratorischen Neuronen - sehr selten aber eine phasenübergreifende Aktivität. Das heißt, daß die Masse der expiratorischen Neurone ihre Förderung unter Lungendehnung erst dann als Entladung zeigt, wenn die Masse der inspiratorischen Ak-

tivität bereits gehemmt ist. Somit scheint die "anlaufende" expiratorische Aktivität nicht als Hemmungsvermittler des HERING-BREUER-Reflexes als Entsprechung der R_B - (bzw. P-Zellen-)Hemmung in Betracht zu kommen. Auch der Befund, daß eine N.i.s.-Läsion zu einer Enthemmung expiratorischer Neurone in Inspiration führt, paßt nicht zu einer Hypothese, die die inspirationshemmende Wirkung des N.i.s. auf die retroambiguale, inspiratorische Aktivität als Förderung der expiratorischen Neurone unterstellte. Somit liegt eine direkte Wirkung der N.i.s.-Neurone auf die inspiratorische retroambiguale Population nahe. Die Existenz einer axonalen Verbindung des N.i.s. zum Nucl. retroambigialis wurde ja von MOREST (1967) sowie MERRILL (1975) beschrieben. Letzterer fand keine Verbindungen in umgekehrter Richtung (100 getestete Neurone), so daß durch diesen Befund die Spezifität inspirationsbegrenzender N.i.s.-Wirkung nahegelegt wird, da die retroambiguale inspiratorische Population allein ohne N.i.s. nur zu einer rudimentären Rhythmusbildung mit den expiratorischen befähigt ist, seine Aktivität wohl aber nicht zum N.i.s. rückkoppeln kann. Der Befund jedoch, daß nach subtotaler N.i.s.-Läsion die Aktivität im Restkern ein Frequenzmuster zeigte, das dem im retroambigualen Gebiet (gemessen im Phrenicus) genau entsprach, wirft die Frage auf, ob wenige Dutzend Nervenzellen die Führung über viele hundert respiratorische Neurone übernehmen können. Dieser Befund ließe sich eher auf der Grundlage einer gegenseitigen Innervation von N.i.s. und Nucl. retroambigialis verstehen. Der Befund zwingt aber zu der Annahme, daß (zumindest in eine Richtung gehende) exzitatorische Verbindungen zwischen N.i.s. und retroambigualen inspiratorischen Neuronen bestehen müssen. Im Verständnis der "intrazentralen Automatie" (s. Einleitung) sind neben diesen fördernden Verbindungen auch inhibitorische zu postulieren, die auf der Grundlage des bisherigen Wissens nur als Axone der R_B -Neurone des N.i.s. gedacht werden können. Es ist bisher unbewiesen, daß die R_B -Zellen zu den retroambigualen Neuronen projizieren. Leider haben die Untersuchungen von MERRILL (1975) keine Differenzierungen der antidrom getesteten Neurone des N.i.s. vorgenommen. Die von v. EULER et al. (1973a) vorgelegten Procion-Yellow-Färbungen von N.i.s.-Neuronen zeigten

einen maximalen Dendritenradius von 250 μm um das Zellsoma. Diese Erstreckung reicht nicht aus, um Anschluß an die von KREUTER et al. (1977) beschriebenen, im retroambigualen Bereich liegenden respiratorischen Neurone zu finden. Die Ableitstellen dieser Neurone lagen minimal 1000 μm vom Tr. solitarius entfernt. Die als bulbosspinal getesteten Neurone zeigten eine maximale Länge ihrer Dendriten von 400 μm ; die als "nicht antidrom aktivierbare Neurone" bezeichneten propriobulbären Zellen, die als Interneurone hätten in Betracht kommen können, hatten nur maximal 200 μm lange Dendriten. Somit muß eine dendritisch vermittelte R_{β} -Wirkung als unwahrscheinlich gelten.

Die Frage, ob ein anderes Modell der Inspirationsbegrenzung als das der interneuronalen Inhibition mit den vorliegenden Ergebnissen in Einklang zu bringen ist, soll unten diskutiert werden.

4.1.1.2. Die Antriebsfunktion (vgl. Aussage 2)

Der Befund, daß die CO_2 -Schwellen für die Hyperventilation und die reduzierte Ventilation (Definitionen s.o.) nach den N.i.s.-Läsionen im Mittel über 1 Vol% CO_2 ansteigen, bedeutet formal eine Empfindlichkeitserniedrigung der außerhalb des N.i.s. liegenden respiratorischen Neurone gegenüber dem chemorezeptorischen CO_2 -Antrieb. Der Befund der Schwellenverschiebung läßt den Schluß zu, daß der N.i.s. einen chemorezeptorischen Antrieb vermittelt, ohne dabei quantitativ die entscheidende Rolle als Relaisstation zu spielen. Dies zeigen ja auch die Befunde, daß nach N.i.s.-Läsion nach wie vor die Reagibilität der respiratorischen Neurone auf Änderungen der Blutchemie erhalten ist. Vielmehr erscheint die Hypothese plausibel, daß die Antriebsminderung der nach N.i.s.-Läsion tätigen Neurone durch den Fortfall exzitatorischer Erregungen des N.i.s. zu diesen Zellen entsteht, wobei die Herkunft der Erregungen, die die N.i.s.-Neurone als afferenten Erregungszustrom erhalten und in eigene Erregungen transformieren, von sehr unterschiedlichen Ursprungsorten ihren Ausgang nehmen können (s.a. Einleitung: Afferente Verbindungen des N.i.s.). Darüber hinaus kann ein nicht quantifizierter Anteil der Erregungen durch die Zelle selbst generiert sein. Jedoch existiert auch für die

N.i.s.-Neurone eine basale Abhängigkeit vom chemorezeptorischen Antrieb, wie der Ausfall der Phrenicusaktivität bei hyperventilatorischer Apnoe am intakten Tier beweist. Dennoch muß der Anteil eines direkten, chemoafferenten Erregungszustroms zum N.i.s. nicht als Hauptantrieb gelten, da nicht bekannt ist, inwieweit andere zum N.i.s. projizierende Systeme ihrerseits von der Chemosensibilität abhängig sind. Gerade der klassische Apneusisbefund nach Ponsläsion am vagotomierten Tier wirft die Frage auf, ob die N.i.s.-Funktion nicht insbesondere unter dem Einfluß pontiner Afferenzen steht. Zur Beantwortung dieser Frage sind die vorliegenden Ergebnisse nicht geeignet. Dieses Problem soll unten diskutiert werden.

4.1.1.3. *Die Hemmfunktion (vgl. Aussage 3)*

Der mehrfache Befund einer unter Narkosebedingungen in Erscheinung tretenden "Phase-spanning-Aktivität" expiratorischer Neurone aus dem zuvor durch Ableitung getesteten expiratorischen Prädilektionsgebiet (PHILIPP und KLÜSSENDORF, 1969) stellt einen überwahrscheinlichen Ableiterfolg dar. Solche Neurone wurden vor N.i.s.-Zerstörungen unter diesen Versuchsbedingungen nie gefunden. Somit besteht die Berechtigung, die Aktivität dieser Zellen mit der N.i.s.-Läsion in ursächlichen Zusammenhang zu bringen, schon deshalb, weil sich das abgeleitete Erregungsmuster spiegelbildlich zur zuvor nicht existenten apneustischen, inspiratorischen Aktivität verhielt. Dieser Befund stellt formal eine Enthemmung expiratorischer Neurone dar. Diese Beschreibung impliziert allerdings das Modell einer reziproken Hemmung, wie es von v. BAUMGARTEN et al. (1960) sowie von SALMOIRAGHI und v. BAUMGARTEN (1961) entwickelt wurde. Es könnte auch formal von einer Labilisierung eines unter physiologischen Bedingungen rhythmisch alternierend innervierenden Aktivitätsspenders für in- und expiratorische Neurone gesprochen werden. Ein solches Modell entbehrt jedoch die Befunde, die ein in-expiratorisches "Gating" afferenter Systeme als ursächlich rhythmogenes Prinzip beschreiben könnten. Vielmehr konnte jüngst von KREUTER et al. (1977) sowie RICHTER et al. (1978) durch den Nachweis inhibitorischer postsynaptischer Potentiale in intrazellulär abgeleiteten inspiratori-

schen, retroambigualen Neuronen in der Expirationsphase das Modell einer in beide Richtungen wirkenden reziproken Hemmung experimentell vervollständigt werden. Die Interpretation der Befunde beruht auf der Grundlage, daß die inhibitorischen Erregungen von der gegennamigen, zu diesem Zeitpunkt aktiven, respiratorischen Neuronenpopulation stammen. Diese Befunde liefern den Beweis einer aktiven Hemmung und widerlegen die Hypothese eines bloßen Wegfallens einer Förderung. Somit darf davon ausgegangen werden, daß der hier erhobene Befund Ausdruck einer Hemmung expiratorischer Neurone durch N.i.s.-Neurone ist. Neben den beiden oben postulierten Verbindungen des N.i.s. zu den retroambigualen inspiratorischen Neuronen, macht dieser Befund die Existenz einer dritten, inhibitorischen N.i.s.-Efferenz zu den expiratorischen retroambigualen Neuronen plausibel. Dennoch besteht die Möglichkeit, daß einzelne retroambiguale inspiratorische Neurone direkt quantitativ von exzitatorischen N.i.s.-Neuronen abhängig sind, um selbst Entladungen zur Hemmung expiratorischer Neurone zu bilden, die ihrerseits wiederum überwiegend durch dieses Neuron gehemmt werden. Gegen diese Hypothese spricht, daß bei einem solch geringen Grad räumlicher Konvergenz synaptischer Zuflüsse bei einer Senkung der Zahl inspiratorisch tätiger Einheiten durch Hyperventilation, sich zunehmend inspiratorische Entladungen expiratorischer Neurone ableiten lassen müßten, sofern sich nicht jeweils in- und expiratorische Neurone gleicher Entladungsschwelle reziprok innervieren. Dafür besteht aber kein Anhalt. Es erstaunt aber, daß die Zerstörung einer relativ kleinen Population inspiratorischer Neurone des N.i.s. zur Störung der Hemmung expiratorischer Neurone in Inspiration führt. Somit liegt nahe, daß dem N.i.s. eine besondere (quantitative) Hemmfunktion der expiratorischen Neurone zufällt. Dies könnte jedoch erst anhand von Ausschaltexperimenten an retroambigualen inspiratorischen Neuronen bestätigt werden.

Die N.i.s.-Läsion liefert also im methodischen Sinne ein Modell von der Art der reziproken Innervation zwischen in- und expiratorischen Neuronen, das am intakten Tier wegen des alternierenden Charakters der gegennamigen Entladungen von extrazellulär nicht beobachtet werden kann.

4.1.1.4. Die Starterfunktion (vgl. Aussage 4)

Die geringen Änderungen der Expirationsdauern nach N.i.s.-Läsion gegenüber Kontrolle sprechen dafür, daß der N.i.s. auf den expirationsbegrenzenden Mechanismus oder Startermechanismus der Inspiration keinen besonderen Einfluß ausübt. Die geringen Verlängerungen der T_E nach N.i.s.-Läsion können leicht mit dem Fortfall der inspiratorischen Hemmung (s. Aussage 3) in Einklang gebracht werden. Dieser Befund bestätigt auch, daß die inspirationsbegrenzende Funktion des N.i.s. nicht über die expiratorischen Neurone abgewickelt wird. Würde nämlich die Förderung der expiratorischen Neurone einen quantitativ wirksamen Abschaltmechanismus der Inspiration zusätzlich unterstützen, wäre die labile und verspätete Inspirationsbegrenzung der apneustischen Atmung nicht zu verstehen. Es erscheint plausibel, daß die retroambiguale inspiratorische Population selbst in der Lage ist, nach Ablauf einer (fast) physiologischen T_E ihre Aktivität aufzubauen. Die Frage, ob es dazu eines expiratorischen Selbstbegrenzungsmechanismus bedarf, um den Weg für die reziprok gehemmte inspiratorische Aktivität freizumachen, kann hier nicht beantwortet werden. Es bleibt festzuhalten, daß dem N.i.s. keine signifikante Funktion für das Ingangsetzen der Inspiration respektive Abschalten der Expiration zufällt. Darüberhinaus ist es plausibel, daß die Inspirationsbegrenzung eine Leistung von inspiratorischen Neuronen ist, da in einem Zustand der Förderung expiratorischer Aktivität bei Dezimierung der Zahl inspiratorischer Neurone (im N.i.s.) eine Tonusverschiebung zugunsten der Inspiration im Sinne der apneustischen Atmung resultiert.

4.1.1.5. Die Ersetzbarkeit (vgl. Aussage 5)

Die mehrfach beobachtete Funktionsregeneration, die sich durch eine Frequenzerhöhung des Atemrhythmus durch Verkürzung der apneustischen Phrenicussalven mehrere Stunde nach der Läsion vollzog, ohne in den Beobachtungszeiträumen (bis zu acht Stunden nach der Läsion) eine restitutio ad integrum zu erreichen, deutet auf die Ausbildung oder Rekrutierung von Ersatzmechanismen hin.

Diese Beobachtung der Regenerationstendenz wurde auch am vagotomierten Tier mit Läsionen des Nucl. parabrachialis medialis gemacht (St. JOHN et al. (1971/1972); GAUTIER et al. (1975)). Die Frage entsteht nun, ob die beiden Beobachtungen so zusammenhängen, daß die Ponswirkungen auf die Rhythmusbildung über den N.i.s. laufen, so daß die Zerstörung des letzteren funktionell identisch mit der des Nucl. parabrachialis medialis ist. Es wäre auch denkbar, daß der Mechanismus der Atemrhythmusbildung als vitales Grundphänomen ähnlich der Herzrhythmusbildung mehrfach abgesichert ist - diese allgemeine Vorstellung diskutiert auch HESS (1964) - so daß der intakte Pons die N.i.s.-Funktion - Hinweis: Atemrhythmuskorrelierte Entladungen des Pons nach Vagotomie (COHEN und WANG, 1959) - und umgekehrt der N.i.s. die gestörte Ponsfunktion übernehmen kann. Die Existenz der ponto-medullären Hirnstammverbindungen, die das materielle Substrat einer solchen Innervation medullärer durch pontine Neurone sein könnten, wurde von verschiedenen Autoren (s. dazu Einleitung) untersucht und bestätigt. Jedoch ist die Frage der Spezifität dieser Verbindungen und ihr Verlauf umstritten. Dies haben insbesondere die Vielfalt unterschiedlicher Ergebnisse als auch die Experimente von BARCROFT (1934) gezeigt. Die Beobachtung der Regenerationstendenz relativiert das Modell eines durch spezifische Leistungen spezifischer Strukturen arbeitsteilig generierten Atemrhythmus. Die methodischen Grenzen der Aussagekraft des Läsionsexperimentes in dieser Frage wurden oben ausführlich dargelegt.

Das Phänomen der Ersatzfunktionsbildung muß aber nicht begrenzt als Leistung von Hirnstammneuronen bestimmter Vorzugslokalisationen begriffen werden, die am intakten Hirnstamm unter bestimmten Bedingungen eine atemrhythmuskorrelierte Entladung zeigen. Vielmehr muß die Hypothese auch "unspezifische" Retikularisneurone, deren Beziehungen zum System respiratorischer Neurone durch LANGHORST et al. (1977) zur Konzeption einer "dynamischen Spezifität" dieser Zellen beitrug (s.a. KOEPCHEN et al. (1975)), als mögliche Träger der beobachteten Ersatzfunktion umfassen. Ebenso ist es denkbar, aber bislang unbewiesen, daß die von HUKUHARA et al. (1969) beschriebene große Zahl respiratorischer Neurone, die

unter Narkosebedingungen selten, aber unter fehlender Narkose (Decerebrierung) regelmäßig in der gesamten *Formatio reticularis medullae oblongatae et pontis* ohne Vorzugslokalisation abgeleitet wurden, die Ersatzfunktion übernehmen. Geht man davon aus, daß (formal) die Narkose eine Erhöhung der Entladungsschwelle dieser Neurone verursacht, deren Aktivität unter Narkose nicht abgeleitet werden kann, so könnte die oben diskutierte Förderung expiratorischer Einheiten nach N.i.s.-Läsion zur verstärkten Mitinnervation dieser Zellen führen, so daß diese - expiratorisch gefördert - mitentladen und einen Ersatzmechanismus über die reziproke Hemmung rekrutieren. Die Hypothese kann allerdings nicht die Zeitgänge des beobachteten Regenerationsphänomens erklären. Es bleibt festzuhalten, daß mit den Modellen der klassischen Neurophysiologie diese langsamen Prozesse unerklärbar bleiben.

4.1.1.6. Spezifität für die vagale Affferenzumschaltung (vgl. Aussage 6)

Die Befunde zeigen, daß die beidseitige N.i.s.-Läsion, aber auch schon die einseitige, zu Beeinträchtigungen der Funktion des HERING-BREUER-Reflexbogens führen. Nach beidseitiger Läsion ist keine Reflexwirkung mehr nachweisbar. Dieser Befund bestätigt funktionell die morphologischen Befunde, die COTTLE (1964) anhand von Degenerationsexperimenten am Vagus erheben konnte. Diese Arbeit stellt heraus, daß sich die größte Anhäufung degenerierter Fasern des Vagus (und des Glossopharyngeus) wenig rostral des Obex in den ventrolateralen Anteilen des Nucl. tractus solitarii befindet, jedoch keine primären Affenzen zum Nucl. ambiguus ziehen. Die direkte Innervation des N.i.s. konnte wegen der wenigen beobachteten Zellen des Kerns nicht eindeutig belegt werden, jedoch sahen v. BAUMGARTEN et al. (1960) bereits Degenerationen afferenter Fasern von respiratorisch entladenden Vagusaffenzen, die zum N.i.s. zogen. Auch funktionell liegen keine Befunde einer monosynaptischen Spikeauslösung in retroambigualen Neuronen durch orthodrome Vagusstimulation vor. Hingegen konnte jüngst von CAMERER et al. (1978) die monosynaptische Erregung von R_{β} -Zellen des N.i.s. durch orthodrome Vagusreizung gezeigt werden. Somit erscheint die Selektivität des N.i.s. für die Ver-

schaltung des inspirationshemmenden HERING-BREUER-Reflexes wahrscheinlich. Diese Funktion ist insofern erstaunlich, als der N.i.s. jeweils nur wenige hundert Zellen umfaßt (v. BAUMGARTEN et al. (1960)), die allein schon durch den hypothetischen Befund einer Vagotomieatmung nach circumscripiter N.i.s.-Läsion hätten in den Rang inspirationsbegrenzender Neurone mit Wirkung auf die Gesamtheit inspiratorischer Neurone erhoben werden müssen, da unter physiologischen Bedingungen die Lungendehnungsafferenzen die zentral determinierte T_I verkürzen. - Der Befund deutet also eine Sonderstellung des N.i.s. für die Inspirationsbegrenzung an, die aufgrund der Beobachtung apneustischer Atmung allein noch nicht vermutet werden darf. Erst der Beweis, daß intakte Vagi auf die apneustische Atmung keinen (erkennbaren) Einfluß ausübten, weist auf die Sonderstellung des N.i.s. für die Inspirationsbegrenzung.

4.1.1.7. *Quantität der rhythmogenen Wirkung (vgl. Aussage 7)*

Die Beobachtung "spezifisch fehlerterminierter Inspirationen" im Zuge der Koagulationsserien, die in apneustische Aktivität der "typisch apneustischen Atmung" übergehen können, legt nahe, daß eine quantitative Relation zwischen Zahl der ausgeschalteten N.i.s.-Neurone und der mit ihr anwachsenden Störung der Inspirationsbegrenzung existiert. Dieser Befund entspricht auch den erwartungsgemäß für die Spezifität der N.i.s.-Funktion wenig signifikanten Struktur-Funktions-Korrelationen, die jedoch die Tendenz der Aussage stützen. Da die maximale Koagulations-N.i.s.-Läsion mit etwa $0,03 \text{ mm}^3$ ohnehin nur etwa ein Fünfundzwanzigtausendstel des Volumens des unteren Hirnstammes der Katze betraf, ist die funktionelle Beobachtung von größerer Aussagekraft als die strukturelle. Die Wertung des Verhältnisses zwischen zerstörter Neuronenzahl und meßbarer Funktionsstörung braucht sich aber gerade nicht allein auf die absolute Größe der statistischen Kennwerte zu stützen, sondern kann durch den Befund der "spezifisch fehlerterminierten Inspirationen" als qualitativ gegeben betrachtet werden. Die Intention, diesen Befund quantitativ auf die Struktur des N.i.s. zu beziehen, konnte bei der Schwierigkeit der histologischen Datenermittlung und ihrer sinnvollen

Verrechnung nicht mehr als einen Versuch darstellen, ohne die Implikationen verfügbaren Wissens allein statistisch die respiratorischen N.l.s.-Neurone als die Träger einer ermittelten respiratorischen Funktion beschreiben zu können. Dies ist in einem erwartbaren Umfange gelungen.

Die Hyperventilationsexperimente unter dem Status "spezifisch fehlterminierter Inspirationen" zeigten, daß der bereits teilweise ausgeschaltete, inspirationsbegrenzende Mechanismus antriebsabhängig ist, und zwar in der Weise, daß ein geringerer chemorezeptiver Antrieb eher eine Inspirationsbegrenzung ermöglicht als ein hoher, was einer Minderung der Ansprechbarkeit gehemmter Neurone auf den inspirationsbegrenzenden Mechanismus bei größerem Antrieb entspricht. Dieser Befund paßt zu der gleichen Beobachtung, die v. EULER et al. (1976) am vagotomierten Tier nach Läsionen des Nucl. parabrachialis medialis machen konnten (siehe dazu auch Einleitung).

4.2.0. Betrachtungen zum Rhythmogenese-Verständnis

Wie eingangs dargelegt, hat sich historisch ein Verständnis der rhythmogenen Vorgänge der neuronalen Ursprungsaktivität der Atmung herausgebildet, das als "intrazentrale Automatie" bezeichnet wurde. Dieses Modell einer arbeitsteiligen Rhythmusbildung verschiedener Hirnstammstrukturen drückt sich nicht nur im LUMSDEN'schen pneumotaktischen Mechanismus (1923a/b, 1923/24a/b), sondern auch im reziproken Hemmungsmodell von SALMOIRAGHI und v. BAUMGARTEN (1961) und im R_{β} -Hemmungsmodell von v. BAUMGARTEN und KANZOW (1958) aus. Dieses Spezifitätsverständnis beruht einerseits auf der Beobachtung, daß es Neurone gibt, deren Entladungsmuster zum peripheren Atemrhythmus korreliert ist, gleichzeitig aber in bestimmten Vorzugslokalisationen vorkommen, andererseits durch Stimulation bestimmte Rhythmuswirkungen hervorrufen oder bei Zerstörung bestimmte Rhythmusstörungen hinterlassen. Die Beobachtung, daß ein physiologischer Atemrhythmus nur immer dann zustande kommt, wenn die respiratorischen Neurone koordiniert entladen, also fördernd oder hemmend miteinander verbunden sind, wurde als Modell (s. dazu COHEN, 1970, 1974) erweitert auf die

Rhythmogenität dieser exzitatorischen oder inhibitorischen Verbindungen, wodurch das Modell für die Koordination und die Rhythmogenese (unzulässig?) vereinheitlicht wurde. Das Modell der intrinsischen Selbstbegrenzungspotenz*, der Autonomie, respiratorischer Zellen als eigentlicher Rhythmusursache, wurde damit als Arbeitshypothese zugunsten der Automatiehypothese - Rhythmus als Netzwerkleistung - vernachlässigt.

Es soll untersucht werden, ob doch Anhalte für eine intrinsische Selbstbegrenzung der Entladungen respiratorischer Neurone einer Qualität vorliegen, also die Aktivitätsbegrenzung als Funktion exzitatorischer, nicht inhibitorischer Erregungen verstanden werden kann. Neurophysiologisch sollte sich dieser Vorgang als stimulationsbedingte Entladungshemmung oder als Ermüdbarkeit respiratorischer Neurone ausdrücken, einer bestimmten Stimulationsfrequenz zu folgen (Adaptation). Fände nämlich zu einem Zeitpunkt, an dem keine reziproke Hemmungsaktivität zur Verfügung steht, eine Inhibition oder Adaptation statt, so müßte der von BURNS und GRAFSTEIN (1952) als "self-reexcitation" beschriebene Vorgang durch sukzessiven Abbruch gegenseitiger Förderungen gleichzeitig den Mechanismus der Inspirationsbegrenzung beinhalten.

Die vorliegenden Hinweise für einen solchen Mechanismus sind spärlich. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang der Befund von v. EULER et al. (1973b) zu sein, daß die Fähigkeit eines von spinal her getesteten bulbospinalen N.i.s.-Neurons (R_{α}), hohen Stimulationsfrequenzen zu folgen, nicht gleichermaßen für den orthodromen exzitatorischen Erregungszustrom gilt. Es konnte durch Latenzmessungen, Kollisionsteste und die Beobachtung

*Unter der intrinsischen Selbstbegrenzungspotenz wird vom Autor die Fähigkeit einer Nervenzelle verstanden, eine Erregung (Salve) selbst zu unterbrechen bzw. ihre Entstehung zu verhindern. Die Abhängigkeit der Zelle von exzitatorischen Erregungszuflüssen (z.B. von Seiten der Chemorezeptoren) als Voraussetzung für eine eigene Entladungsaktivität berührt definitorisch nicht den intrinsischen Charakter der Unterbrechung oder Verhinderung dieser Aktivität.

spontaner Erregungen zu einem scheinbar refraktären Zeitpunkt wahrscheinlich gemacht werden, daß die R_{α} -Zellen des N.i.s. eine präsynaptische Hemmung auf erregende Zuflüsse ausüben. Dieses Modell differiert von dem v. BAUMGARTEN'schen Modell in der Weise, daß v. BAUMGARTEN eine Selbsthemmung über ein Interneuron gefordert hat, während v. EULER ein Modell einer "autaptischen, recurrenten Hemmung" fördernder Afferenzen (aus dem Rückenmark) vorstellt, in dem der eigentliche Abschaltvorgang bei der Zelle selbst bliebe. Auch wenn letzteres Modell von v. EULER nicht als Alternative zu der R_{β} -Hemmungshypothese vorgestellt wurde, so zeigt es doch die Möglichkeit auf, den inspiratorischen Abschaltvorgang als autonome Leistung des inspiratorischen Neurons selbst zu begreifen und nachgewiesene Hemmungen von N.i.s.-Zellen (RICHTER et al. (1978) sowie CAMERER et al. (1978)) als funktionellen Garanten einer koordinativen Entladungsprävention in der Gegenphase zu verstehen. Darüberhinaus zeigen die Untersuchungen von v. EULER, daß das Kriterium der unermüdbaren antidromen Erregbarkeit respiratorischer Neurone nicht ausreichend ist, den Beweis zu führen, daß diese Zellen nicht über einen intrinsischen Selbstbegrenzungsmechanismus verfügen.

BERGER (1977) untersuchte ebenfalls die Wirkungen spinaler Stimulation auf das Entladungsverhalten von N.i.s.-Neuronen und fand, daß in Abhängigkeit von der spontanen Entladungsfrequenz eine Hemmung der Entladung existiert für 10 bis 30 ms bei einer eigenen Spikefrequenz zwischen 0 und 40 Imp/s, bei 400 Zellen 20 ms Hemmphase bei eigener Spikefrequenz zwischen 40 und 80 Imp/s und bei 23 Zellen 15 ms Hemmphase bei einer eigenen Spitzenfrequenz zwischen 80 und 120 Imp/s. Die restlichen 16 untersuchten Zellen mit eigenen Spitzenfrequenzen zwischen 120 und 280 Imp/s zeigten Hemmphasen zwischen 10 und 15 ms. Der Befund zeigt, daß sich einerseits die Hemmphase reziprok zur eigenen Spitzenfrequenz verhält, andererseits aber, daß nur die Minderheit der registrierten Neurone Hemmphasen zeigen, die als Interspikeintervalle noch im Bereich der eigenen Maximalfrequenz liegen, die bei einem inspiratorischen R_{α} -Neuron unmittelbar vor Salvenende erreicht wird. Dieser Befund unterstützt die Hypothese, daß die respiratorischen

Neurone durch Summation exzitatorischer Zuflüsse am Phasenende gehemmt werden könnten und somit ein Frequenzabfall resultierte, der die Förderung der Neurone untereinander vermindert. Die Differenz dieser Untersuchung zu der von v. EULER et al. besteht darin, daß BERGER nach Setzen einer spinalen Erregung das Interspikeintervall zwischen der antidromen Erregung der Zelle und dem ersten *spontanen* Spike der neueinsetzenden Salve, v. EULER hingegen die Folgefrequenzen künstlicher antidromer und orthodromer Erregungen untersuchte, die wesentlich höher lagen als diejenigen, die die von BERGER beschriebenen poststimulatorischen Hemmungsperioden rechnerisch zulassen. Die hier diskutierte Gesamtinformation beider Untersuchungen besteht darin, daß einerseits die fördernden Wirkungen afferenter exzitatorischer Erregungen durch einen (hypothetischen) autaptischen Mechanismus präsynaptisch gehemmt werden können, andererseits die (antidrom) erregte Zelle gegenüber afferenten, exzitatorischen Zuflüssen, die eine spontane Entladung bewirken können, deutlich länger unerregbar bleibt als gegenüber unphysiologischen antidromen: Es bleibt die Frage offen, weshalb das Interspikeintervall einer physiologischen repetitiven Entladung der Neurone kleiner werden konnte als das Interspikeintervall zwischen einer künstlichen antidromen Erregung und dem nächsten spontanen Aktionspotential. Eine plausible Erklärung ist die Miterregung hemmender Systeme (R_{β} -Zellen) von spinal her bei der antidromen Testung. Die andere mögliche Erklärung könnte darin bestehen, daß eine synaptische Exzitation, die zum Zeitpunkt der spontanen, maximalen Entladungsfrequenz des Neurons interveniert, eine plötzliche Frequenzsenkung der Zelle hervorruft. Diese Vorstellung ist analog dem Befund der *postextrasystolischen* Pause des Erregungsleitungssystems am Herzen konzipiert. Ob man berechtigt ist, durch weitere Implikationen (Synchronizität des Vororgans usw.) auf der Grundlage der vorliegenden Messungen (Eigenfrequenzverteilungen, poststimulatorische Hemmung usw.) ein Modell der autonomen Inspirationsbegrenzung zu entwerfen, muß mathematischen Überlegungen vorbehalten bleiben. Es ist aber auf der Grundlage dieser Überlegung von Interesse, zu untersuchen, ob sich im zeitlichen Zusammenhang mit dem Frequenzeinbruch eines inspiratorischen Neu-

rons kurz vor Salvenende ein bestimmtes, minimales Interspikeintervall nachweisen läßt.

Weitere Befunde zur Hemmung von nicht respiratorischen Neuronen der N.i.s.-Region legte SESSLE (1973) vor. Er fand heraus, daß nach elektrischer Reizung des N. laryngeus sup. von 10 ms Dauer, sogenannten "Konditionierungsreizen", von 167 getesteten Neuronen 20% zwischen 600-700 ms lang, der Rest bis minimal 150 ms gehemmt wurde. Diese Befunde zeigen, daß in der N.i.s.-Region Neurone in großer Zahl leicht ableitbar sind - es wurden in dieser Studie 457 Neurone an nur 18 Katzen unter Chloralosenarkose gefunden - die nach kurzer Exzitation nachhaltig gehemmt werden können. Diese Hemmdauern passen nicht mehr zu dem Modell der inhibitorischen postsynaptischen Potentiale einer recurrenten Hemmung.

Ein weiterer Hinweis auf die mögliche Selbstbegrenzung durch Förderung kann in der Auslösung des HEAD'schen Paradoxreflexes gesehen werden. BIANCHI und BARILLOT publizierten (wie eingangs bereits ausführlich dargelegt) 1975 eine R_{α} - R_{β} - (bzw. P-Zellen) Doppelableitung über eine extrazelluläre Elektrode bei gleichzeitiger Phrenicusableitung. Durch Spike-Diskrimination konnten beide Aktivitäten auch im Frequenzhistogramm dargestellt werden. Dabei zeigte sich, daß die R_{β} -Aktivierung der R_{α} -Aktivität nicht nur voraussetzt, sondern schon 80% ihrer Spitzenfrequenz erreicht hat, bevor das R_{α} -Neuron seine burstartige Entladung beginnt. Ebenso eilt die Phrenicusaktivität der R_{α} -Aktivität voraus. Diese Beobachtung entspricht eher einer Förderung des R_{α} -Neurons durch das R_{β} -Neuron als umgekehrt. Dennoch liegt hier kein Beweis gegen die Hemmungshypothese vor. Der HEAD-Reflex kann aber durch ein Modell, das die R_{β} -Zellen als "normale" R_{α} -Zellen mit der Besonderheit eines exzitatorischen Lungendehnungseinganges beschreibt, leicht begreifbar gemacht werden. Den Befund eines neurophysiologischen Äquivalents einer R_{α} -Förderung unter Lungendehnung legten LIPSKI et al. (1977, 1978) vor. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese einer exzitatorisch begründeten auto-

nomen Inspirationsbegrenzung. Auch die häufig unter Hyperventilation bei normalem V_T zu beobachtenden (im Ergebnisteil nicht erwähnten), diskreten pumpenrhythmischen, Inflationsabhängigen Bursts in der Phrenicusableitung, die bei Pumpenstop oder Vagotomie nicht mehr erscheinen (unter Apnoe also), deuten auf eine vagale Exzitation bulbospinaler Neurone hin.

Das Modell einer exzitatorisch verursachten Inspirationsbegrenzung erleichtert insbesondere das Verständnis der Wirkung der "höheren Bahnen" MARCKWALDs und der teilweise verwirrenden, da widersprüchlichen Befunde über die Ponswirkungen auf die Atmung, insbesondere des "pneumotaktischen Mechanismus". So können alle Wirkungen, die als reizortspezifisch oder ausschaltungsspezifisch beschrieben wurden, für die Inspirationsbegrenzung quantitativen Differenzen und nicht qualitativen Differenzen entsprechen. Gerade die Beobachtung von BARCROFT (1934) und STELLA (1939a), daß nicht die Rhythmusstörung bei ponto-medullärer Durchschneidung einer bestimmten Bahn, sondern immer nach der letzten, auftritt, läßt sich leicht mit diesem Modell in Übereinstimmung bringen. Ebenso werden die als kurios anmutenden Befunde von MARCKWALD (1890) unter diesem Modell verständlich, der durch Setzen "unspezifischer Reize" wie Kneifen in den Schwanz, Glieder, Haut, also exzitatorisch wirkenden peripheren Reizen (bezogen auf Sympathikus-Aktivität, Weckreiz) eine apneustische Aktivität genauso unterbrechen wie auch in Apnoe eine Inspiration auslösen konnte.

Auch für die vorgelegten Befunde dieser Untersuchung führt das Modell eines intrinsischen, autonomen Abschaltmechanismus zu einem möglichen Verständnis insbesondere des Hauptbefundes, der apneustischen Atmung nach Zerstörung des N.i.s.. Unerklärt ist nicht nur die verlängerte inspiratorische Aktivität nach N.i.s.-Zerstörung retroambigualer inspiratorischer Neurone - als inspirationsbegrenzender Mechanismus des N.i.s. interpretierbar - sondern auch der somit implizierte Mechanismus der Hemmung unter physiologischen Bedingungen. Bekannt sind nur die fördernden Verbindungen zwischen der N.i.s.-Population und den retroambigualen

Neuronen. Der v. BAUMGARTEN'sche R_{β} -Hemmungsmechanismus erklärt nur die Inspirationsbegrenzung innerhalb des N.i.s., nicht aber die Hemmungsvermittlung zu der inspiratorischen retroambigualen Population. Die sukzessive T_I -Verlängerung bei vorausschreitender N.i.s.-Läsion kann verstanden werden als Minderung exzitatorischer Zuflüsse zur retroambigualen Population, die zu einem späteren Erreichen einer intrinsischen Abschaltsschwelle retroambigualer Neurone führt. Auch die Beobachtung, daß eine Verlängerung apneustischer Salven unter erhöhtem F_{ACO_2} erfolgt, widerlegt nicht diese Interpretation, da der frühere Abbruch der Salve bei niedrigerem CO_2 durch einen anderen Mechanismus verursacht sein kann, wie Hemmung inspiratorischer Neurone durch enthemmte expiratorische - s. dazu den Befund reziprok entladender expiratorischer Neurone während der T_I - oder durch den "Zerfall" der Aktivität mangels ausreichender gegenseitiger Exzitation inspiratorischer Neurone. Die Erhöhung der Exzitation durch gesteigerten chemorezeptiven Antrieb könnte einerseits zur Verstärkung der Hemmung expiratorischer Neurone andererseits zum salvenverlängernden Erhalt der gegenseitigen Exzitation der inspiratorischen Neurone beitragen, ohne dabei die hypothetische Abschaltsschwelle zu überschreiten. Möglicherweise ist ein bestimmter Erregungszuwachs über der Zeit, wie er bei der physiologischen inspiratorischen Crescendoentladung erfolgt, nötig, um diese Schwelle zu überschreiten, so daß überwiegend tonische, chemorezeptive Erregungen den Abschalteffekt nicht auslösen.

Diese Interpretation berührt auch die Frage nach der Spezifität der N.i.s.-Ausschaltungseffekte. Wenn nämlich die Verminderung der Gesamtzahl respiratorischer Neurone bereits die Störung des Off-switch erklärt, müßte die Auslösung einer apneustischen Atmung auch durch Läsionen der retroambigualen Neurone möglich sein. Hierin könnte diese Untersuchung eine interessante Fortsetzung finden. Allein jedoch die Beobachtung einer (reversibel) geminderten Zahl aktiver inspiratorischer Neurone oder geminderter "Treffsicherheit" der Ableitelektrode bei künstlich gesenktem CO_2 -Druck (Hyperventilation) und Fortbestand einer nichtapneustischen Atmung beim intakten Tier spricht somit für die noch unzureichend interpretierbaren Spezifität des N.i.s. für die Funktion der Inspirationsbegrenzung.

5.0.0. ZUSAMMENFASSUNG

Grundlage der vorliegenden Untersuchung bilden die Arbeiten von v. BAUMGARTEN und KANZOW (1958), die durch funktionelle und morphologische Untersuchungen unter Mitarbeit von KOEPCHEN und BALTHASAR (1960) fortgesetzt und erweitert wurden. Exploriert wurde ein Kerngebiet des unteren Hirnstamms verschiedener Spezies, das ventro-lateral des Tractus solitarius liegt und atemungsrhythmische Erregungsbildung zeigt: Der Nucleus infrasolitarius oder von BAUMGARTEN'sche Kern. Zehn Jahre später untersuchte KOEPCHEN am Hund im Läsionsexperiment diese Struktur. Er fand heraus, daß die Zerstörung dieses kleinen Substrates zu schweren Störungen des Atemzyklus führt, zur apneustischen Atmung. Die Gesetzmäßigkeiten der Rhythmusstörung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Kernläsion zu erfassen und die Ergebnisse in den Zusammenhang des derzeitigen Verständnisses vom Zustandekommen des Atemrhythmus zu stellen, dient diese experimentelle Untersuchung.

Einleitend wird die physiologische Problematik der Atemrhythmogenese in ihrer historischen Entwicklung vorgestellt. Dabei wird besonders das Destruktionsexperiment als eine alte Methode der Physiologie des Nervensystems zur morphologischen und funktionellen Eingrenzung von Strukturen hervorgehoben und epochalen Experimenten besonderer Raum der Erläuterung gegeben, um den Grad der Befundsicherung für die jeweilige Modellentwicklung transparent zu machen. Weiterhin ist das über den Nucleus infrasolitarius Veröffentlichte zusammengetragen und nach neurophysiologischen Gesichtspunkten gegliedert. Besondere Berücksichtigung in der Darstellung findet die R_{β} -Hemmungshypothese. Die Kritik dieses Modells in der Literatur wird später im Diskussionsteil erneut aufgenommen. Die Darstellung der Methodik versucht die Versuchsplanung und -durchführung direkt nachvollziehbar zu machen. Es wird deshalb ein theoretischer Teil vorangestellt, der die heute allgemein anerkannten bzw. gebräuchlichen Methoden in ihrem möglichen Nutzen für die Bearbeitung dieser oder einer ähnlichen Fragestellung vorstellt. Die Ausführungen dienen auch dem Verständnis der Beurteilung der über den Nucleus infrasolitarius

zusammengestellten Literatur und zeigen die methodischen Grenzen der Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung auf. Versuchshergang, apparative Ausstattung des Labors, Meß- und Auswertmethoden sind dargelegt.

Im Ergebnisteil werden die Apneusis und Übergangsformen als Ausschaltphänomen des Nucleus infrasolitaris vorgestellt und definiert. Die Ausschalteffekte werden in ihrer Abhängigkeit von der Funktion des N. vagus und auch der Ventilation beschrieben. Hierbei werden sowohl häufig reproduzierte Ergebnisse als auch Einzelbeobachtungen unterbreitet. Getrennt für die Absaugtechnik und die Koagulationstechnik zur Kernläsion wird die histologische Beurteilung der Hirnstammschnittserien aus allen Experimenten vorgelegt und unter Darlegung der Funktion benachbarter Strukturen eine Wertung der Läsionen für die Interpretation der Funktionsstörungen gegeben. Es folgen statistische Auswertungen zur Kennzeichnung des Ausmaßes des Läsionseffektes für die Zyklusparameter Inspirations- und Expirationsdauer sowie Zyklusdauer und CO_2 -Schwellen-Änderungen. Es werden zwei Einzelbeobachtungen analysiert und Korrelationen zwischen T_I und FA_{CO_2} sowie T_E und T_I gezeigt. Die Treffsicherheit und Spezifität der Ausschaltmethode wird statistisch erfaßt und graphisch dargestellt, die Korrelation zwischen Ausmaß zerstörter Hirnstammstruktur und Ausmaß der Funktionsstörung als Zuwachs der Inspirationsdauer (Apneusis) vorgestellt, die Vorgehensweise und Signifikanz diskutiert.

Die Diskussion der Untersuchung knüpft an die Abhandlungen der Einleitung über Rhythmogeneseverständnis im allgemeinen und Nucleus infrasolitaris-Funktion im besonderen an und versucht die experimentellen Ergebnisse einzugliedern und modellhaft physiologische Wirkungen der untersuchten Struktur zu benennen. Anhand der Beobachtungen wird eine inspirationsbegrenzende Funktion, neuronale Antriebs- und Hemmfunktion für die respiratorischen Neurone, eine Starterfunktion sowie die Übernahme der ausgefallenen Funktion durch andere Strukturen diskutiert. Auch die Spezifität der vagalen Afferenzumschaltung des Hering-Breuer-Re-

flexes an Neuronen des Nucleus infrasolitaris wird anhand der Reflexstörung im Läsionsexperiment erörtert. Die bereits im Ergebnisteil problematisierte Struktur-Funktions-Korrelation wird unter dem Gesichtspunkt des Spezifitätsproblems respiratorischer Neurone, für eine bestimmte Teilfunktion der Rhythmogenese zu wirken, angesprochen und weitere Experimente als Fortsetzung der Untersuchung abgeleitet.

6.0.0. LITERATURVERZEICHNIS

- ALLEN, W.F.: Origin and distribution of the tractus solitarius in the guinea pig. *J. Comp. Neur.* 35, 171-204 (1923).
- ANDEREGGEN, P., R.J.H. OBERHOLZER, O.A.M. WYSS: Le mécanisme central des réflexes respiratoires d'origine vagale. II. La localisation du centre expirateur. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 4, 213 (1946).
- ARCHARD, O., V.M. BUCHER: Courants d'action bulbaires à rythme respiratoire. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 12, 265-283 (1954).
- BARCROFT, J.: Features in the architecture of physiological function. Cambridge University Press 1934.
- BATSEL, H.: Localization of bulbar respiratory center by micro-electrode sounding. *Exp. Neurol.* 9, 401-426 (1964).
- BATSEL, H.L., A.J. LINES, Jr.: Bulbar respiratory neurons participating in the sniff reflex in the cat. *Exp. Neurol.* 39, 469-481 (1973).
- BATSEL, H.L., A.J. LINES: Discharge in sneezes resulting from ethmoidal nerve stimulation. *Exp. Neurol.* 58, 410-424 (1978).
- BAUMGARTEN, R. v.: Koordinationsformen einzelner Ganglienzellen der rhombencephalen Atemzentren. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 262, 573-594 (1955/56).
- BAUMGARTEN, R. v.: Zur Technik der Mikroableitung am pulsierenden Gehirn. *Naturwissenschaften* 44, 22-23 (1957).
- BAUMGARTEN, R. v., A. v. BAUMGARTEN, K.-P. SCHAEFER: Beitrag zur Lokalisationsfrage bulboreticulärer respiratorischer Neurone der Katze. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 264, 217-227 (1957).
- BAUMGARTEN, R. v., K.-P. SCHAEFER: Kopplungsvorgänge an benachbarten Nervenzellen im Hirnstamm und im motorischen Cortex der Katze. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 265, 264-275 (1957).
- BAUMGARTEN, R. v., E. KANZOW: The interaction of two types of inspiratory neurons in the region of the tractus solitarius of the cat. *Arch. ital. Biol.* 96, 361-373 (1958).

- BAUMGARTEN, R. v., K. BALTHASAR, H.P. KOEPCHEN: Über ein Substrat atmungsrhythmischer Erregungsbildung im Rautenhirn der Katze. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 270, 504-528 (1960).
- BAUMGARTEN, R. v., S. NAKAYAMA: Spontane und reizbedingte Änderungen der antidromen Erregbarkeit von bulbären respiratorischen Nervenzellen der Katze. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 281, 245-258 (1964).
- BAXTER, D.W., J. OLSZEWSKI: Respiratory responses evoked by electrical stimulation of pons and mesencephalon. *J. Neurophysiol.* 18, 276-287 (1955).
- BERGER, A.J.: Dorsal respiratory group neurons in the medulla of cat: spinal projections, responses to lung inflation and superior laryngeal nerve stimulation. *Brain Res.* 135, 231-254 (1977).
- BERGER, A.J., R.A. MITCHELL: Lateralized phrenic nerve responses to stimulating respiratory afferents in the cat. *Amer. J. Physiol.* 230, 1314-1320 (1976).
- BERGER, A.J., R.A. MITCHELL, J.W. SEVERINGHAUS: Regulation of respiration. *New Engl. J. Med.* 297, 92-97 and 138-143 and 194-201 (July 14 and July 21 and July 28, 1977).
- BERMAN, A.L.: The brain stem of the cat; a cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. The University of Wisconsin Press, Madison, Milwaukee and London, 1968.
- BERTRAND, F., A. HUGELIN: Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: Pneumotoxic mechanism. *J. Neurophysiol.* 34, 189 (1971).
- BERTRAND, F., A. HUGELIN, J.F. VIBERT: Quantitative study of anatomical distribution of respiration related neurones in the pons. *Exp. Brain Res.* 16, 383-399 (1973).
- BERTRAND, F., A. HUGELIN, J.F. VIBERT: A stereologic model of pneumotoxic oscillator based on spatial and temporal distributions of neuronal bursts. *J. Neurophysiol.* 37, 91-107 (1974).
- BIANCHI, A.L.: Localisation et étude des neurones respiratoires bulbares. Mise en jeu antidromique par stimulation spinale ou vagale. *J. Physiol., Paris* 68, 5-40 (1971).
- BIANCHI, A.L., M. DUSSARDIER, J.C. BARRILLOT, O. PLANCHE: Anatomical and functional heterogeneity of the medullary respiratory neurons. *Acta Neurobiol. exp.* 33, 319-328 (1973).
- BIANCHI, A.L., J.C. BARRILLOT: Activity of medullary respiratory neurons during reflexes from the lungs in cats. *Resp. Physiol.* 25, 335-352 (1975).
- BORCHERT, J.: Persönliche Kommunikation. Siehe dazu auch: BORCHERT, J., A. DINTER, H.P. KOEPCHEN, technical assistance A. SCHARNKE: The direct action of hypoxia on medullary respiratory neurons. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 355 (Suppl.), R231 (1975).
- BOYD, T.E., C.J. HILLENBRAND: Reflex effects from brief stimulation of the vagus at different stages of the respiratory cycle. *Amer. J. Physiol.* 119, 274-275 (1937).

- BRECKENRIDGE, C.G., H.E. HOFF, H.T. SMITH: Effect on respiration in mid-pontine animal of chemical inhibition of facilitatory system. *Amer. J. Physiol.* 162, 74-79 (1950).
- BRECKENRIDGE, C.G., H.E. HOFF: Transmedullary stimulation of central respiratory mechanism in apnea. *Amer. J. Physiol.* 180, 219-231 (1955).
- BREUER, J.: Die Selbststeuerung der Athmung durch den Nervus vagus. *S.-B. Akad. Wiss. Wien (II)* 58, 909-937 (1868).
- BRIZZEE, K.R.: Effect of localized brain stem lesions and supradiaphragmatic vagotomy on X-irradiation emesis in the monkey. *Amer. J. Physiol.* 187, 567 (1956).
- BURNS, B.D., B. GRAFSTEIN: The function and structure of some neurones in the cat's cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 118, 412-433 (1952).
- BURNS, B.D., G.C. SALMOIRAGHI: Repetitive firing of respiratory neurones during their burst activity. *J. Neurophysiol.* 23, 27-46 (1960).
- CAMERER, H., D.W. RICHTER, N. RÖHRIG, M. MEESMANN: Lung stretch receptor inputs to R_g-neurones: A model for respiratory gating. Presymposium 'Workshop' on "New Morphological and Neurophysiological Evidence and Concepts on the Circuitry of the Respiratory Control Mechanism", Stockholm 1978.
- CARREGAL, E.J.A., B. WILLIAMS, L. BIRZIS: Respiratory centers in the dog and squirrel monkey: a comparative study. *Resp. Physiol.* 3, 333-348 (1967).
- CLARK, F.J., C. v. EULER: On regulation of depth and rate of breathing. *J. Physiol. (Lond.)* 222, 267-295 (1972).
- COHEN, M.I.: Discharge patterns of brain-stem respiratory neurons during Hering-Breuer reflex evoked by lung inflation. *J. Neurophysiol.* 32, 356-374 (1969).
- COHEN, M.I.: How respiratory rhythm originates: evidence from discharge patterns of brainstem respiratory neurons. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*, edited by R. Porter, London: Churchill, 1970, pp. 125-150.
- COHEN, M.I.: Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 217, 133-158 (1971).
- COHEN, M.I.: The genesis of respiratory rhythmicity. In: *Central-Rhythmic and Regulation*, Eds.: Umbach, W., Koepchen, H.P., Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1974, pp. 15-35.
- COHEN, M.I., S.C. WANG: Respiratory neuronal activity in pons of cat. *J. Physiol. (Lond.)* 187, 592 (1956).
- COHEN, M.I., S.C. WANG: Respiratory neuronal activity in pons of cat. *J. Neurophysiol.* 22, 30-50 (1959).
- COHEN, M.I., M.F. PIERCEY, P.M. GOOTMAN, P. WOLOTSKY: Synaptic connections between medullary inspiratory neurons and phrenic motoneurons as revealed by cross-correlation. *Brain Res.* 81, 319-324 (1974).

- COMROE, J.H.: Effects of direct chemical and electrical stimulation of the respiratory center. *Amer. J. Physiol.* 133, P243 - P244 (1941).
- COOMBS, H.C.: The relation of the dorsal roots of the spinal nerves and the mesencephalon to the control of respiratory movements. *Amer. J. Physiol.* 46, 459-471 (1918).
- COOMBS, H.C.: Effect of division of dorsal roots of cervical nerves upon diaphragmatic respiratory movements. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 27, 196-197 (1929/30).
- COOMBS, H.C.: The effect of partial vs. complete interruption of the proprioceptive pathway upon the form of respiratory contractions. *Amer. J. Physiol.* 93, 640-641 (1930).
- COTTLE, M.K.: Degeneration studies of primary afferents of IXth and Xth cranial nerves in the cat. *J. Comp. Neurol.* 122, 329-343 (1964).
- CRILL, W.E., D.J. REIS: Distribution of carotid sinus and depressor nerves in cat brain stem. *Amer. J. Physiol.* 214, 269-276 (1968).
- DAVIES, R.O., M.W. EDWARDS, Jr.: Distribution of carotid body chemoreceptor afferents in the medulla. *Brain Res.* 64, 451-454 (1973).
- EULER, C. v., J.N. HAYWARD, I. MARTTILA, R.J. WYMAN: Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.* 61, 1-22 (1973 a).
- EULER, C. v., J.N. HAYWARD, I. MARTTILA, R.J. WYMAN: The spinal connections of the inspiratory neurons of the ventrolateral nucleus of the cat's tractus solitarius. *Brain Res.* 61, 23-33 (1973 b).
- EULER, C. v., I. MARTTILA, J.E. REMMERS, T. TRIPPENBACH: Effects of lesions in the parabrachial nucleus of the mechanisms for central and reflex termination of inspiration in the cat. *Acta physiol. scand.* 96, 324-337 (1976 a).
- EULER, C. v., T. TRIPPENBACH: Excitability changes of the inspiratory 'off-switch' mechanism tested by electrical stimulation in nucleus parabrachialis in the cat. *Acta physiol. scand.* 97, 175-188 (1976 b).
- FELDMAN, J.L., M.I. COHEN, P. WOLOTSKY: Phasic pulmonary afferent activity drastically alters the respiratory modulation of neurons in the rostral pontine pneumotaxic center. In: *Respiratory Centres and Afferent Systems*, INSERM 59, 95-105 (1976).
- FELDMAN, J.L., H. GAUTIER: Interaction of pulmonary afferents and pneumotaxic center in control of respiratory pattern in cats. *J. Neurophysiol.* 39, 31-44 (1976).
- FLOURENS, P.: *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés.* Sec. Edit. Paris: J.B. Baillière 1842, pp. 186-207.

- FLOURENS, P.: Nouveaux détails sur le noeud vital. C.R. Acad. Sci. (Paris) 47, 803-806 (1858).
- FRIEDE, R.L.: Histochemischer Atlas der Gewebsoxydation im Hirnstamm der Katze. S. Karger, Basel, New York 1961.
- GAD, L.: Über automatische und reflectorische Athemcentren. Arch. (Anat.) Physiol. 1886, 388-396.
- GAUTIER, H., F. BERTRAND: Respiratory effects of pneumotoxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats. Resp. Physiol. 23, 71-85 (1975).
- GESELL, R.J., J.W. BRICKER, C.S. MAGEE: Action potentials of the "respiratory center". Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 32, 787-788 (1935).
- GIERKE, H.: Die Theile der Medulla oblongata, deren Verletzung die Athembewegungen hemmt, und das Athemcentrum. Pflügers Arch. ges. Physiol. 7, 583-600 (1873).
- GROMYSZ, H., W.A. KARCZEWSKI: Responses of the brain stem respiratory neurones to stimulation of the vagal input. In: Respiratory Centres and Afferent Systems, INSERM 59, 117-128 (1976).
- HEAD, H.: On the regulation of respiration. Part I. Experimental. J. Physiol. (Lond.) 10, 1-70 (1889).
- HELLNER, K., R. v. BAUMGARTEN: Über ein Endigungsgebiet afferenter kardiovaskulärer Fasern des Nervus vagus im Rautenhirn der Katze. Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 223 (1961).
- HENDERSON, V.E., T.A. SWEET: On the respiratory center. Amer. J. Physiol. 91, 94-102 (1930).
- HERING, H.E.: Die Selbststeuerung der Athmung durch den Nervus vagus. S.-B. Akad. Wiss. Wien (II) 57, 672-677 (1868).
- HERING, H.E.: Über die nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln auftretende Bewegungslosigkeit des Rückenmarksfrosches. Pflügers Arch. ges. Physiol. 54, 614-636 (1893).
- HESS, W.R.: Die Regulierung der Atmung, gleichzeitig ein Beitrag zur Physiologie des vegetativen Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme 1931 (b).
- HESS, W.R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Schwabe, Basel 1948.
- HEYMANS, J.F., C. HEYMANS: Sur les modifications directes et sur la regulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien. Arch. internat. Pharmacodyn. 33, 273-370 (1927).
- HILAIRE, G., R. MONTEAU: Connexions entre les neurones inspiratoires bulbaires et les motoneurones phréniques et intercostaux. J. Physiol., Paris 72, 987-1000 (1976).
- HOFF, H.E., C.G. BRECKENRIDGE: The medullary origin of respiratory periodicity in the dog. Amer. J. Physiol. 158, 157-172 (1949).
- HOLST, E. v.: Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. Erg. Physiol. 42, 228 (1939).

- HUGELIN, A.: Three dimensional reconstruction of bulbo-pontine and pneumotaxic respiratory centres. Proc. IUPS, Vol. X, pp. 132-133 (1974).
- HUKUHARA, T., Jr.: Neuronal organization of the central respiratory mechanisms in the brainstem of the cat. Acta Neurobiol. Exp. 33, 219-244 (1973).
- HUKUHARA, T., Jr.: Functional organization of brain stem respiratory neurons and its modulation induced by afferences. In: Respiratory Centres and Afferent Systems, INSERM 59, 41-53 (1976).
- HUKUHARA, T., T. SUMI, H. OKADA: Further studies on the localization of the respiratory centres. Jap. J. Physiol. 3, 138-147 (1952/53).
- HUKUHARA, T., H. OKADA: Action potentials in the normal respiratory centers and its centrifugal pathways in the medulla oblongata and spinal cord. Jap. J. Physiol. 4, 145-153 (1954).
- HUKUHARA, T., H. OKADA, S. NAKAYAMA: On the vagus-respiratory reflex. Jap. J. Physiol. 6, 87-97 (1956).
- HUKUHARA, T., S. NAKAYAMA: Further studies on the effects of the transection of the brainstem upon the respiratory movements. Jap. J. Physiol. 9, 43-48 (1959).
- HUKUHARA, T., Jr., Y. SAJI, H. KOJIMA, H. TAMAKI, R. TAKEDA, F. SAKAI: Effects of urethan on the respiratory unit activity in the reticular formation of the brain stem of the cat. Proc. 14th Annual Meeting of the Japan. EEG Society, p. 183 (1965 a).
- HUKUHARA, T., Jr., Y. SAJI, H. KOJIMA, H. TAMAKI, R. TAKEDA, F. SAKAI, H. KUMAGAI: Localization of respiratory neurons in the brainstem of cat during various experimental conditions. In: Abstracts, p.194, 23rd International Physiological Congress, Tokyo (1965 b).
- HUKUHARA, T., Jr., Y. SAJI, N. KUMADAKI, H. KOJIMA, H. TAMAKI, R. TAKEDA, F. SAKAI: Die Lokalisation von atemsynchron entladenden Neuronen in der retikulären Formation des Hirnstammes der Katze unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 462-484 (1969).
- JOHNSON, F.H., G.V. RUSSELL: The locus coeruleus as a pneumotaxic center. Anat. Rec. 112, 348 (1952).
- KALIA, M.: Medullary respiratory nuclei projecting to cervical and thoracic spinal cord of cats and kittens. Neurosci. Abs. 2, 86 (1976).
- KALIA, M.: Neuroanatomical organization of the respiratory centers. Fed. Proc. 36, No. 10 (1977).
- KELLER, A.D.: Nervous control of respiration. I. Observations on the localization of the respiratory mechanism in the isthmus, pons and upper medulla of the cat. Amer. J. Physiol. 89, 289-309 (1929).

- KING, W.: Topography and electrophysiology of connections between cells of the medulla and nucleus parabrachialis. Pre-symposium 'Workshop' on "New Morphological and Neurophysiological Evidence and Concepts on the Circuitry of the Respiratory Control Mechanisms", Stockholm, 1978.
- KOEPCHEN, H.P.: The central control of circulation. In: Pia, H.W., E. Grote, F. Mundinger, J.R.W. Gleave (eds.): Proceedings of the German Society for Neurosurgery: Modern Aspects of Neurosurgery, Vol. I: Central Dysregulation. Excerpta Medica Amsterdam 1971.
- KOEPCHEN, H.P.: Round Table Discussion, In: Umbach, W., Koepchen, H.P. (eds.): Central Rhythmic and Regulation, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1974, pp. 400-404.
- KOEPCHEN, H.P., L. HEINICH: Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung von Aktionspotentialen und Aktionspotentialfrequenzen mit mechanischen Direktschreibsystemen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 280, 92 (1964).
- KOEPCHEN, H.P., P. LANGHORST: Verbessertes Verfahren zur Einführung "reitender" Mikroelektroden ins Gewebe. Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 65-67 (1967).
- KOEPCHEN, H.P., H. LAZAR, J. BORCHERT: On the role of nucleus infrasolarius in the determination of respiratory periodicity. Proc. IUPS, Vol. XI, p. 81, New Delhi 1974.
- KOEPCHEN, H.P., P. LANGHORST, H. SELLER: The problem of identification of autonomic neurons in the lower brainstem. Brain Res. 87, 375-393 (1975).
- KREUTER, F., D.W. RICHTER, H. CAMERER, R. SENEKOWITSCH, with technical assistance of B. SELLER and A. BISCHOFF: Morphological and electrical description of medullary respiratory neurons of the cat. Pflügers Arch. ges. Physiol. 372, 7-16 (1977).
- KRISTENSSON, K., Y. OLSSON, J. SJÖSTRAND: Axonal uptake and retrograde transport of exogenous proteins in the hypoglossal nerve. Brain Res. 32, 399 (1971).
- KRONECKER, H., M. MARCKWALD: Über die Athembewegung des Zwerchfells. Arch. (Anat.) Physiol. 1879, 592-594.
- LANGENDORFF, O.: Der Einfluß des Nervus vagus und der sensiblen Nerven auf die Athmung. Mittheil. Königsberg. Physiol. Lab. (W. v. Wittich), pp. 33-67. Königsberg: Hartung 1878.
- LANGHORST, P., B. SCHULZ, M. LAMBERTZ, G. SCHULZ, H. CAMERER, M. STROH-WERZ: Dynamic characteristics of the "unspecific brainstem system". In: Central Interaction between Respiratory and Cardiovascular Control Systems. Satellite Symposium of the XXVIIth International Congress of Physiological Sciences, Berlin, July 126h-15th, 1977. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1980 (eds.: H.P. Koepchen, S.M. Hilton, A. Trzebski).

- LARRABEE, M.G., R. HODES: Cyclic changes in the respiratory centers. revealed by the effects of afferent impulses. *Amer. J. Physiol.* 155, 147-164 (1948).
- LE GALLOIS, C.J.J.: Expériences sur le principe de la vie, notamment sur celui des mouvements du coeur, et sur le siège de ce principe. Paris: D'Hautel 1812.
- LIPSKI, J.: Effects of lung inflation on the R_{α} and R_{β} neurones of the dorsal respiratory group in the cat. Presymposium 'Workshop' on "New Morphological and Neurophysiological Evidence and Concepts on the Circuitry of the Respiratory Control Mechanisms", Stockholm 1978.
- LIPSKI, J., R.M. McALLEN, K.M. SPYER: The carotid body chemoreceptor input to the inspiratory neurones of the tractus solitarius. *J. Physiol. (Lond.)* 258, 115-116P (1976).
- LIPSKI, J., A. TRZEBSKI: Pulmonary stretch receptor input to dorsal inspiratory neurons studied by measurement of temporal pattern of antidromic invasion. *Proc. IUPS, Vol. XIII*, p. 449, Paris 1977.
- LIPSKI, J., R.M. McALLEN, K.M. SPYER: The carotid chemoreceptor input to the respiratory neurones of the nucleus of tractus solitarius. *J. Physiol. (Lond.)* 269, 797-810 (1977).
- LUMSDEN, T.: Observations on the respiratory centers in the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 57, 153-160 (1923 a).
- LUMSDEN, T.: Observations on the respiratory centers. *J. Physiol. (Lond.)* 57, 354-367 (1923 b).
- LUMSDEN, T.: The regulation of respiration. Part I. *J. Physiol. (Lond.)* 58, 81-91 (1923/24 a).
- LUMSDEN, T.: The regulation of respiration. Part II. Normal type. *J. Physiol. (Lond.)* 58, 111-126 (1923/24 b).
- MACDONALD, J.S., E.W. REID: Electromotive changes in the phrenic nerve. A method of investigating the action of the respiratory centre. *J. Physiol. (Lond.)* 23, 100-111 (1898/99).
- MANSFELD, G., A. HAMORI: Untersuchungen über die zentrale Regulierung der Atmung. *Arch. internat. Pharmacodyn.* 60, 179-194 (1938).
- MARCKWALD, M.: Die Athembewegungen und deren Innervation beim Kaninchen. *Z. Biol. Bd. 23 N.F. Bd. 5*, S. 1-135 (1886).
- MARCKWALD, M.: Die Bedeutung des Mittelhirns für die Athmung. *Z. Biol.* 26, 259-289 (1890).
- MARCKWALD, M., H. KRONECKER: Über die Auslösung der Athembewegungen. *Arch. (Anat.) Physiol.* 1880, 441-446.
- McALLEN, R.M., K.M. SPYER: 'Baroreceptor' neurones in the medulla of the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 222, 68P (1972).
- MELLUS, E.L.: On a hitherto undescribed nucleus lateral to the fasciculus solitarius. *Amer. J. Anat.* 2, 361-364 (1902-1903).
- MERRILL, E.G.: Finding a respiratory function for the medullary respiratory neurons. In: *Essays on the Nervous System*, Clarendon Press, Oxford 1974.

- MERRILL, E.G.: Preliminary studies on nucleus retroambiguus - nucleus of the solitary tract interactions in cats. *J. Physiol.* (Lond.) 244, 54P-55P (1975).
- MITCHELL, R.A., H.H. LOESCHCKE, W.H. MASSION, J.W. SEVERINGHAUS: Respiratory responses mediated through the superficial chemosensitive areas on the medulla. *J. appl. Physiol.* 18, 523 (1963).
- MOREST, D.K.: Experimental study of the projections of the nucleus of the tractus solitarius and the area postrema in the cat. *J. Comp. Neurol.* 130, 277-300 (1967).
- NAKAYAMA, S., R. v. BAUMGARTEN: Lokalisierung absteigender Atmungsbahnen im Rückenmark der Katze mittels antidromer Reizung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 281, 231-244 (1964).
- NGAI, S.H., S.C. WANG: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: Localization by stimulation and destruction. *Amer. J. Physiol.* 190, 343-349 (1957).
- NICHOLSON, H.C., D. BREZIN: Alteration of the actions of various respiratory modifiers by local cooling of the floor of the fourth ventricle. *Amer. J. Physiol.* 118, 441-451 (1937).
- ÖBERHOLZER, R.J.H.: Lokalisation einer Schaltstelle für den Depressorreflex in der Medulla oblongata des Kaninchens. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 13, 331-353 (1955).
- ÖBERHOLZER, R.J.H., P. ANDEREGGEN, O.A.M. WYSS: Le mécanisme central des réflexes respiratoires d'origine vagale. IV. Localisation précise du centre réflexe inspireur. *Helv. Physiol. Acta* 4, 495-512 (1946).
- OLSZEWSKI, J., D. BAXTER: Cytoarchitecture of the human brainstem, p. 144, Lippincott, Philadelphia, 1954.
- PHILIPP, U., D. KLÜSSENDORF: Localization and demarcation of a population of neurons active as a whole during expiration in the lower brain stem of dog. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 312, R57-R58 (1969).
- PITTS, R.F.: Excitation and inhibition of phrenic motor neurones. *J. Neurophysiol.* 5, 75-88 (1942 a).
- PITTS, R.F.: Organization of the respiratory center. *Physiol. Rev.* 26, 609-630 (1946).
- PITTS, R.F., H.W. MAGOUN, S.W. RANSON: Localization of the medullary respiratory centers in the cat. *Amer. J. Physiol.* 126, 673-688 (1939 a).
- PITTS, R.F., H.W. MAGOUN, S.W. RANSON: Interrelations of the respiratory centers in the cat. *Amer. J. Physiol.* 126, 689-707 (1939 b).
- PITTS, R.F., H.W. MAGOUN, S.W. RANSON: The origin of respiratory rhythmicity. *Amer. J. Physiol.* 127, 654-670 (1939 c).

- RENSHAW, B.: Observations on interaction of nerve impulse in the gray matter and on the nature of central inhibition. *Amer. J. Physiol.* 146, 443-448 (1946).
- RICHTER, D.W., H. CAMERER, M. MEESMANN, N. RÖHRIG: Reciprocal inhibition of bulbar respiratory neurones in the cat. Presymposium 'Workshop' on "New Morphological and Neurophysiological Evidence and Concepts on the Circuitry of the Respiratory Control Mechanism", Stockholm 1978.
- RICHTER, D.W., H. CAMERER, N. RÖHRIG: Monosynaptic transmission from lung stretch receptor afferents to inspiratory R_B neurones. Presymposium 'Workshop' on "New Morphological and Neurophysiological Evidence and Concepts of the Circuitry of the Respiratory Control Mechanism", Stockholm 1978.
- RICKENBACH, K., H. MEESEN: Vergleichende reizphysiologische und anatomische Untersuchungen der reflektorischen Atemzentren der Medulla oblongata des Kaninchens. *Acta anat. (Basel)* 12, 135-173 (1951).
- ROSENTHAL, J.: Die Athembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus. Berlin: August Hirschwald 1862.
- ROSENTHAL, J.: Studien über Athembewegungen. Zweiter Artikel. *Arch. Anat. Physiol. wiss. Med.* 1865, 191-203.
- ROSIN, P., A. KRÄMER, D. SOMMER, D. KLÜSENDORF, introduced by H.P. KOEPCHEN: Effects of stimulation in expiratory neuronal population on respiration. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 355, R32 (1975).
- SACHS, L.: Angewandte Statistik. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974.
- SALMOIRAGHI, G.C., B.D. BURNS: Localization and patterns of discharge of respiratory neurones in brain-stem of cat. *J. Neurophysiol.* 23, 2-13 (1960 a).
- SALMOIRAGHI, G.C., R. v. BAUMGARTEN: Intracellular potentials from respiratory neurons in brain-stem of cat and mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.* 24, 203-218 (1961).
- SCHIFF, J.M.: Lezioni di fisiologia sperimentale sul sistema nervoso encefalico date dal Prof. Maurizio Schiff nel R. Museo di Firenze l'anno 1864/65 e compilate per cura del Prof. Pietro Marchi. Seconda Edizione rivista ed aumentata. Firenze: Eugenio e F. Cammelli 1873.
- SCHLÄFKE, M.E., H.H. LOESCHCKE: Lokalisation eines an der Regulation von Atmung und Kreislauf beteiligten Gebietes an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata durch Kälteblockade. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 297, 201-220 (1967).
- SCOTT, F.H., C.C. GAULT, R. KENNEDY: The regulation of respiration. *Amer. J. Physiol.* 59, 471-472 (1922).
- SELLER, H., M. ILLERT: The localisation of the first synapse in the carotid sinus baroreceptor reflex pathway and its alteration of the afferent input. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 306, 1-19 (1969).

- SESSLE, B.J.: Excitatory and inhibitory inputs to single neurons in the solitary tract nucleus and adjacent reticular formation. *Brain Res.* 53, 319-331 (1973).
- STELLA, G.: On the mechanism of production, and the physiological significance of "apneusis". *J. Physiol. (Lond.)* 93, 10-23 (1938 a).
- STELLA, G.: The reflex response of the "apneustic" centre to stimulation of the chemoreceptors of the carotid sinus. *J. Physiol. (Lond.)* 95, 365-372 (1939 a).
- STELLA, G.: On the connexions between the "pneumotaxic" and the "apneustic" centres. *J. Physiol. (Lond.)* 96, 24P-25P (1939 b).
- St. JOHN, W.M.: Integration of peripheral and central chemoreceptor stimuli by pontine and medullary respiratory centers. *Fed. Proc.* 36, 2421-2427 (1977).
- St. JOHN, W.M., R.L. GLASSER, R.A. KING: Apneustic breathing after vagotomy in cats with chronic pneumotaxic center lesions. *Resp. Physiol.* 12, 239-250 (1971).
- St. JOHN, W.M., R.L. GLASSER, R.A. KING: Rhythmic respiration in awake vagotomized cats with chronic pneumotaxic area lesions. *Resp. Physiol.* 15, 233-244 (1972).
- St. JOHN, W.M., S.C. WANG: Alteration from apneusis to more regular rhythmic respiration in decerebrate cats. *Resp. Physiol.* 31, 91-106 (1977).
- TANG, P.C.: Localization of the pneumotaxic center in the cat. *Amer. J. Physiol.* 172, 645-652 (1953).
- TORVIK, A.: Afferent connections of the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures. An experimental study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 106, 51-141 (1956).
- TORVIK, A.: The spinal projection from the nucleus of the solitary tract. An experimental study in the cat. *J. Anat.* 91, 314-322 (1957).
- VASELLA, F.: Lokalisation eines inspiratorischen Zentrums in der Medulla oblongata des Kaninchens. *Helv. Physiol. Acta* 19, 166-182 (1961).
- WINKLER, C., A. POTTER: An anatomical guide to experimental researches of the rabbit's brain. Versluys, Amsterdam 1911.
- WIDDICOMBE, J.G.: Respiratory reflexes excited by inflation of the lungs. *J. Physiol. (Lond.)* 123, 105-115 (1954).
- WIDDICOMBE, J.G.: Head's paradoxical reflex. *Quart. J. Exptl. Physiol.* 52, 44-50 (1967).
- WITTICH, W. v.: Über die Beziehungen der Medulla oblongata zu den Athembewegungen bei Fröschen. *Virchows Arch. path. Anat.* 37, 322-345 (1866).
- WYSS, O.A.M.: Respiratory centre and reflex control of breathing. I. The mode of functioning of the respiratory centre. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 12, Suppl. X, pp. 5-25 (1954 a).

WYSS, O.A.M.: Die nervöse Steuerung der Atmung. Erg. Physiol.
54, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964.

Danksagung

Herzlich gedankt sei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H.P. Koepchen, der nicht nur die Anleitung zur Durchführung einer wissenschaftlichen Arbeit leistete, sondern vielmehr in zahlreichen Gesprächen, Seminaren und Arbeitsbesprechungen den kritischen Umgang mit Ergebnissen und das selbstkritische Bescheiden auf das, was bewiesen ist, lehrte. Die "Durststrecken" der Akribie durchzustehen, war eines der Lernziele, dabei neue Fragen aufzuwerfen und Widersprüche zu entdecken, ein anderes.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Herren Dr. Jürgen Borchert und Dr. Detlef Sommer, nicht zuletzt dem Dipl.Ing. Dieter Klüßendorf. Sie haben in vielen Tagen und Nächten rund um die Uhr viele Jahre lang zum Gelingen der Experimente bei Präparation, elektronischer Datenerfassung und -verarbeitung beigetragen.

Auch der Medizinisch-Technischen Assistentin, Frau Scharnke, die in mühsamer Kleinarbeit am frühen Morgen bereits die Experimente vorbereitete, bei der Präparation assistierte und in Kürze das Labor wiederherrichtete, obwohl nichts mehr am Stammpplatz sich fand, sei aufrichtiger Dank gesagt.

Die vielen Protokolle, Tonbanddiktate und Manuskripte, die ebenfalls wichtiger Bestandteil der täglichen Arbeit waren, wurden durch unsere Sekretärin, Frau Eveline Gaebel, in vorbildlicher Weise in eine lesbare Form gebracht, der Schriftverkehr gepflegt, die Literatur auffindbar und nachschlagbar gemacht. Herzlichen Dank auch für diese hervorragende Unterstützung.

Zuletzt, aber nicht weniger herzlich, sei meiner lieben Frau gedankt, die gleichmütig auf viele gemeinsame Stunden verzichtet hat und mir trotz eigener Berufstätigkeit als Lehrerin viele Arbeiten abnahm, um mir Zeit und Kraft für die Dissertation freizuhalten.

Lebenslauf des Autors

5.8.1949	In Berlin-Schöneberg geboren
Ostern 1956	Einschulung in eine Schöneberger Grundschule
Ostern 1960	Einschulung in das grundständige und altsprachliche Gymnasium zu Berlin-Steglitz, dortiger Erwerb des großen Latinums und Graecums
Frühjahr 1969	Ablegen des Abiturs (Reifeprüfung) an diesem Gymnasium
Sommersemester 1969	Beginn des Studiums der Chemie und Mathematik im Nebenfach an der Technischen Universität Berlin zur Vertiefung naturwissenschaftlicher Kenntnisse bei gleichzeitiger Be- werbung für das Studium der Human- medizin an der Freien Universität Berlin
Wintersemester 1969/70	Eintritt in das Studium der Human- medizin an der Freien Universität Berlin
Sommersemester 1970	Ablegen des Vorphysicums
Ende des Wintersemesters 1971/72	Ablegen des Physicums und Eintritt in die Forschungsgruppe von Prof. Dr. H.P. Koepchen als Doktorand am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
1973	Famulatur an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Steglitz unter der Leitung von Prof. Franke. Beginn einer zweijährigen Tätigkeit als Tutor im Physiologischen Prak- tikum für die Themenkreise Neuro- vegetative Regulationen und Nieren- physiologie unter Leitung von Prof. Koepchen und Prof. Hierholzer
1974	Erste Veröffentlichung auf dem In- ternationalen Physiologenkongreß in New Delhi über die inspirations- begrenzende Funktion des Nucleus infrasolitaris anhand der ersten Versuchsserie. Famulatur an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Steglitz unter der Leitung von Prof. Hörmann
Frühjahr 1976	Ablegen des medizinischen Staats- examens an der Freien Universität Berlin. Beginn der einjährigen Medizinal- assistentenzeit am Physiologischen

	Institut und Fortsetzung der Untersuchungen zur Funktion des Nucleus infrasolitaris
ab August 1976	Als Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Charlottenburg unter Leitung von Prof. Bücherl
ab Dezember 1976	Als Medizinalassistent an der Inneren Klinik des Universitätsklinikums Charlottenburg unter Leitung von Prof. Alexander und Prof. Meier zum Büschenfelde
März 1977	Eheschließung mit der Studienassessorin Gudrun Petra Haase. Abschluß der Medizinalassistentenzeit und Approbation als Arzt
Sommersemester 1977	Als Lehrbeauftragter am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin zur Wahrnehmung von Lehraufgaben im Physiologischen Praktikum für Medizinstudenten
September 1977	Beginn einer zweijährigen Forschungs- und Lehrtätigkeit als Assistent von Prof. Koepchen im selben Hause
1978	Publikation weiterer Ergebnisse zur Rhythmogenesefunktion des Nucleus infrasolitaris auf der Herbsttagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft (diese Ergebnisse sind nicht Bestandteil der Dissertation).
September 1979	Eintritt in die Chirurgische Klinik des Universitätsklinikums Steglitz unter Leitung von Prof. Häring als Wissenschaftlicher Mitarbeiter
September 1980	Vaterschaft durch Geburt der Tochter Lina
Dezember 1982	Erneute Vaterschaft durch Geburt der Tochter Marlene

